Toxoplasmose adquiridana gestação e congênita

vigilância em saúde , diagnóstico,tratamento e condutas

Regina Mitsuka-Breganó
Fabiana Maria Ruiz Lopes-Mori
Italmar Teodorico Navarro
(orgs.)

TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO E CONGÊNITA

vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas

Regina Mitsuka-Breganó
Fabiana Maria Ruiz Lopes-Mori
Italmar Teodorico Navarro
(Organizadores)

Antonio Marcelo Barbante Casella
Edna Maria Vissoci Reiche
Eleonor Gastal Lago
Helena Kaminami Morimoto
Inácio Teruo Inoue
Jaqueline Dario Capobiango
Marilda Kohatsu
Roberta Lemos Freire
Simone Garani Narciso

TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA NA GESTAÇÃO E CONGÊNITA

vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas

Londrina | 2010

Catalogação elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da
Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina.
Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

T775 Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas / Regina Mitsuka-Breganó, Fabiana Maria Ruiz Lopes-Mori, Italmar Teodorico Navarro, organizadores. – Londrina : Eduel, 2010.
ix, 62 p. : il.

Vários colaboradores.
ISBN: 978-85-7216-519-8

1. **Vigilância** sanitária – Manuais, guias, etc. 2. Toxoplasma gondii. 3. Toxoplasmose – Diagnóstico. 3. Toxoplasmose – Tratamento. 4. **Doenças** parasitárias em gestantes. 5. **Doenças** congênitas. I. Mitsuka-Breganó, Regina. II. Lopes-Mori, Fabiana Maria Ruiz. III. Navarro, Italmar Teodorico.

CDU 614.3/.4

Editora da Universidade Estadual de Londrina
Campus Universitário
Caixa Postal 6001
86055-900 Londrina – PR
Fone/Fax: 43 3371 4674
e -mail: eduel@uel.br
www.uel.br/editora

Impresso no Brasil / Printed in Brazil
Depósito Legal na Biblioteca Nacional

2010

SUMÁRIO

Prefácio

A toxoplasmose é uma doença que tem como agente etiológico um protozoário – o *Toxoplasma gondii* - cuja descoberta é atribuída a Splendore, em 1908, em coelhos de laboratório em São Paulo e, também, a Nicolle e Manceaux, no mesmo ano, na Tunísia, em um roedor.

De lá para cá, portanto, desde um século, os conhecimentos sobre a toxoplasmose evoluíram sobremaneira, tanto no campo médico animal quanto no humano. Sabe-se, hoje, que a toxoplasmose é de acometimento cosmopolita, apresentando enorme prevalência humana, com taxas de infecção variáveis de acordo com as regiões do globo, chegando a 70-80%. Felizmente, a grande maioria dos casos é inaparente. Todavia, o grande impacto sanitário da toxoplasmose humana é o acometimento fetal, durante a gestação, cujas repercussões clínicas são extremamente graves com quadros principalmente neurológicos e oculares. Um segundo grupo de alto risco – os acometidos pela Imunodeficiência Humana – HIV – passou a fazer parte da casuística toxoplásmica de maneira expressiva.

No Brasil, não há programas organizados, sistematizados para o controle da toxoplasmose congênita, a não ser algumas experiências isoladas em nível municipal, como Londrina e Curitiba, inseridas na rede pública de assistência à gestante e a criança. A Secretaria de Saúde do Município de Londrina, em ação conjunta com a Universidade Estadual de Londrina, desenvolve há vários anos, de maneira organizada, a vigilância da toxoplasmose congênita. Com isso, os conhecimentos acerca do diagnóstico, tratamento, condutas médicas para esse grupo de risco evoluíram muito e estão, praticamente, consolidadas.

Nestes últimos tempos, a Secretaria de Saúde do Paraná aderiu a essa atividade na expectativa de aproveitar todo o conhecimento científico acumulado e aplicado, com o objetivo de implantar na rede do SUS do território paranaense, gradativamente, um Programa de Vigilância da Toxoplasmose Congênita, hoje, em fase de planificação. Daí, a importância desta obra que servirá para informar, sistematizar, padronizar, orientar e nortear a conduta dos profissionais da área médica, de alguma maneira envolvidos com o problema, no município de Londrina e, também, em todo o Estado do Paraná.

O caminho percorrido para se chegar até este estágio foi longo. Inúmeras dificuldades e obstáculos foram superados, muitas reuniões e discussões ocorreram. Recursos de toda ordem tiveram que ser conquistados. Mas, chegou-se a um produto final com muita qualidade, e que, com absoluta convicção, será extremamente útil para a finalidade proposta. E, é claro, aperfeiçoado constantemente em função de novas pesquisas e do seu uso.

Ouso copiar literalmente um dizer de Don Juan, que se encontra no livro *Bacteriologia Geral*, cujas autoras Alane B. Vermelho, Maria do Carmo F. de Bastos e Maria Helena B. de Sá, muito felizmente, "emocionaram" a sua obra: "Olhe cada caminho de perto, deliberadamente. Experimente-o tantas vezes quantas julgar necessário. Então faça a si mesmo, e só a si mesmo, uma pergunta: este caminho tem um coração? Se tiver, é um caminho bom. Se não tiver, é um caminho inútil". Esta Obra, este Caminho, tem um coração!

Natal Jataí de Camargo
Diretor do Centro de Saúde Ambiental/Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

Apresentação

Este manual foi concebido com o objetivo de introduzir alguns conceitos, sistematizar os conhecimentos existentes e nortear o Programa de Vigilância em Saúde da Toxoplasmose Congênita no município de Londrina. Cuidadosamente preparado, apoiando-se em extensa pesquisa bibliográfica e, sobretudo, tendo por alicerce o belíssimo trabalho que vem sendo desenvolvido por seus autores, tem potencial para ultrapassar os limites do município, tornando-se uma importante fonte de consulta para os profissionais da área da saúde.

Ao contrário dos livros de texto tradicionais, que geralmente se aprofundam nos aspectos básicos e abordam superficialmente os procedimentos práticos, omitindo temas sobre os quais ainda não exista um consenso, este manual possui características que melhor atenderão às necessidades das equipes de saúde. Com base nas melhores evidências científicas disponíveis atualmente, os autores valem-se também de sua vasta experiência profissional para objetivar as condutas, inclusive em relação a alguns aspectos ainda controversos do manejo da toxoplasmose na gestante e no lactente, com uma abordagem realista das possibilidades da assistência à saúde em nosso País. Dessa forma, evitam deixar conceitos vagos ou delegar decisões que eventualmente ficariam a critério de profissionais menos experientes, ao mesmo tempo reconhecendo as atribuições da atenção básica e dos níveis mais especializados dos serviços de referência.

Estão de parabéns os autores por esta iniciativa que afirma, uma vez mais, a posição de destaque que vem sendo ocupada pela equipe da Universidade Estadual de Londrina na busca pelas melhores diretrizes para o manejo da toxoplasmose na gestação e na forma congênita. Esta publicação é especialmente oportuna no momento em que a toxoplasmose está sendo reconhecida como importante agravo que deve ser objeto de vigilância epidemiológica no Brasil.

Eleonor Gastal Lago

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii (T. gondii)*, um parasita intracelular obrigatório. A infecção possui distribuição geográfica mundial e alta prevalência sorológica. No entanto, 90% das infecções são assintomáticas e os casos de doença clínica são menos frequentes. (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005). Nos Estados Unidos da América (EUA) e no Reino Unido (UK), estima-se que 16 a 40% da população humana adulta apresenta sorologia positiva para a toxoplasmose. Nas Américas Central e do Sul, esses números estão entre 50 a 80%. (HILL; DUBEY, 2002).

Apesar da elevada frequência de infecções inaparentes, a toxoplasmose pode manifestar-se como uma doença sistêmica severa, como ocorre na forma congênita. A mãe, ao infectar-se pela primeira vez durante a gestação, pode apresentar uma parasitemia temporária e infectar o feto (DUBEY, 1977), com danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra, resultando, inclusive, em morte fetal ou em graves sintomas clínicos. (DUNN et al., 1999).

A toxoplasmose é, também, a infecção oportunista de maior frequência em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), (LUFT; REMINGTON, 1988), devido à reativação de cistos, principalmente no cérebro, produzindo grave encefalite. (HILL; DUBEY, 2002).

Ciclo Biológico

Felinos jovens, não imunes, infectam-se por meio da ingestão de presas contendo cistos teciduais ou ao ingerirem oocistos esporulados de ambientes contaminados. São considerados hospedeiros definitivos ou completos, pois, em seu epitélio intestinal ocorre o ciclo sexuado do parasita, com a eliminação de milhões de oocistos nas fezes que contaminam o meio ambiente. (FRENKEL, 1971).

A eliminação dos oocistos tem início entre o terceiro e o vigésimo dia após a infecção e permanece por 7 a 15 dias. Os oocistos, quando eliminados, estão na forma de esporoblastos

não infectantes e, na presença de oxigênio e temperatura entre 20ºC e 30ºC, esporulam em até três dias, tornando-se infectantes para mamíferos, incluindo o homem, e aves. Após sua maturação (esporulação), o oocisto é capaz de se manter viável por, pelo menos, um ano, resistindo à temperatura ambiente entre 20ºC e 37,5ºC. (FRENKEL; NELSON; ARIAS-STELLA, 1975). Na presença de esterilizantes químicos, resistem por uma hora à tintura de iodo a 2%, à solução sulfocrômica e ao ácido hipocloroso a 10%. (AMATO NETO; MARCHI, 2002). Os cistos sobrevivem algum tempo em temperaturas frias, mas são, em geral, mortos pelo congelamento. O aquecimento acima de 66ºC, seguramente, mata os cistos. (FRENKEL, 2002).

A evolução do *T. gondii* nos tecidos, tanto nos felídeos quanto nos hospedeiros intermediários, ocorre pelo processo de multiplicação assexuada e extraintestinal do parasita, formando os cistos teciduais. (DUBEY; FRENKEL, 1972). Os oocistos ou cistos teciduais ingeridos pelos hospedeiros suscetíveis liberam os esporozoítas ou bradizoítas, respectivamente, que penetram em células nucleadas, onde se transformam em taquizoítas. Os taquizoítas reproduzem-se e disseminam-se por via hematogênica e localizam-se nos mais variados órgãos e tecidos, como o sistema nervoso central, olhos, músculos esqueléticos, coração e placenta.

Os taquizoítas transformam-se em bradizoítas pressionados pela resposta imunológica do hospedeiro e formam os cistos teciduais que resistem à resposta imune e às drogas anti-*T. gondii*. (JONES; LOPEZ; WILSON, 2003). Os cistos permanecem nos tecidos por longos períodos dependendo da espécie hospedeira.

Transmissão

A infecção pelo *T. gondii* pode ocorrer por três vias principais:

Fecal-oral: ingestão de oocistos eliminados nas fezes de gatos, presentes na água contaminada, no solo, areia, frutas e verduras. Os oocistos podem ser disseminados pelo ambiente por meio de baratas, moscas e formigas. Cães com hábito de se esfregar em fezes de gatos podem ter seus pelos contaminados com oocistos;

Carnivorismo: pelo consumo de carnes e produtos de origem animal (principalmente de suínos, caprinos e ovinos) crus ou mal cozidos contendo cistos teciduais;

Transplacentária: via circulação materno-fetal, com a passagem de taquizoítas presentes, em grande número, na circulação materna durante a fase aguda da infecção.

Outras formas de transmissão podem ocorrer ainda que raramente. Os taquizoítas podem ser transmitidos, também, pelo leite cru de cabra e da mulher (BONAMETTI *et al*., 1997), pelo sangue em transfusões, em acidentes de laboratório e em transplantes de órgãos.

Figura 1 - Ciclo de transmissão
Fonte: própria. Ilustração: Oníria Produtora de Softwares.

Patogenia e Fisiopatologia

No homem, o período de incubação varia de 10 a 23 dias após a ingestão de carne mal cozida, e de 5 a 20 dias após ingestão de oocistos. (JONES *et al*., 2001).

O parasita pode causar uma grande destruição de células devido à sua própria ação ou pela hipersensibilidade apresentada pelo hospedeiro. As manifestações da doença no homem estão, geralmente, relacionadas a uma vulnerabilidade tissular especial associada à regeneração lenta ou ausente. A infecção materna, embora inaparente, pode determinar lesões destrutivas no feto. (FRENKEL, 2002).

Em indivíduos imunodeprimidos, inclusive pacientes infectados pelo HIV, pacientes com doenças linfoproliferativas, pacientes que realizam quimioterapia ou transplante de órgãos, os bradizoítas podem ser liberados dos cistos, transformarem-se em taquizoítas e causarem a reagudização da infecção toxoplásmica. (MONTOYA; LIESENFELD, 2004). A encefalite em pacientes imunocomprometidos é a manifestação mais grave da toxoplasmose devido à reativação de cistos cerebrais. (HILL; DUBEY, 2002).

Aspectos Clínicos

A maioria dos casos de toxoplasmose em indivíduos imunocompetentes é assintomática. No entanto, de 10% a 20% dos adultos infectados apresentam, na fase aguda da doença, as seguintes formas clínicas: linfoglandular (mais frequente), meningoencefalite, pneumonite, hepatite, miosite, erupção cutânea e retinocoroidite. (AMATO NETO; MARCHI, 2002).

De acordo com Beaman *et al*. (1995), as manifestações clínicas mais comuns são a linfadenopatia (mais comumente, um único nódulo cervical posterior aumentado) e a astenia sem febre. A linfadenopatia pode ocasionalmente vir acompanhada de febre, mal-estar, cefaleia, astenia, mialgia, exantema máculo-papular, odinofagia e hepatoesplenomegalia. Estes sintomas geralmente duram algumas semanas, porém, a adenomegalia e hepatoesplenomegalia podem durar meses. Encefalite, miocardite e pneumonite raramente ocorrem, com exceção nos pacientes imunocomprometidos. Retinocoroidite raramente ocorre no curso da infecção aguda e geralmente é unilateral,

porém Silveira (2002) estima que de 12 a 15% das pessoas infectadas irão desenvolver a lesão ocular em algum momento da vida.

Devido à semelhança dos sintomas, deve ser realizado o diagnóstico diferencial com a mononucleose infecciosa e com a citomegalovirose. Outros diagnósticos diferenciais são: rubéola, listeriose, hepatite, fase aguda da infecção pelo HIV, enteroviroses, tuberculose ganglionar, doença de Hodgkin e linfomas.

Epidemiologia e impacto da toxoplasmose congênita

A prevalência de anticorpos IgG específicos anti-*T. gondii* apresenta variações regionais devido a diferenças climáticas e, sobretudo, culturais da população. Inquéritos sorológicos realizados em diversas regiões do Brasil estão apresentados no quadro 1 e a prevalência em gestantes em outros países estão resumidas no quadro 2.

Local	Período de realização	Número de gestantes avaliadas	Soropositividade (%)	Referência
Natal (RN)	2007	190	66,3	Barbosa; Holanda; Andrade-Neto, (2009)
Recife (PE)	2004–2005	503	74,7	Porto *et al*., (2008)
Bahia	1998–2000	2632	64,9	Nascimento *et al*., (2002)
Mato Grosso do Sul	2002–2003	32512	91,6	Figueiró-Filho *et al*., (2005)
Noroeste do estado de São Paulo	2005–2006	232	57,3	Galisteu *et al*., (2007)
Araraquara (SP)	2005	200	58,0	Isabel; Costa; Simões, (2007)
Londrina (PR)	1996–1998	1559	67,0	Reiche *et al*., (2000)
Londrina (PR)	2006	492	49,2	Lopes *et al*., (2009)
Caxias do Sul (RS)	2004	458	31,0	Detanico; Basso, (2006)
Noroeste do estado do Rio Grande do Sul	1997–1998	2126	74,5	Spalding *et al*., (2005)
Passo Fundo (RS)	2001–2002	1250	48,5	Mozzatto; Procianoy, (2003)
Porto Alegre (RS)	2000	1261	59,8	Varella *et al*., (2003)
Porto Alegre (RS)	2002-2003	2477	67,3	Lago *et al*., (2009)

Quadro 1 - Ocorrência de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes de diversas localidades do Brasil.

Local	Período de realização	Número de gestantes avaliadas	Soropositividade (%)	Referência
França	1995	13459	54,3	Ancelle *et al.* (1996)
Eslovênia	1996-1999	21270	34,0	Logar; Novak-Antolic; Zore. (1995)
Ilha de Creta, Grécia	1998-2003	5532	29,4	Antoniou *et al.* (2004)
Estados Unidos	1999-2000	2221	14,9	Jones *et al.* (2001)
Polônia	1998-2000	2656	43,7	Paul; Petersen; Szczapa (2001)
Kent, Reino Unido	1999-2001	1923	9,1	Nash *et al.* (2005)
Austria	2002	-	36,0	Aspock (2003)
República Democrática de São Tomé e Príncipe, Guiné	2003-2004	499	75,2	Hung *et al.* (2007)
Changchun, China	2006	235	10,3	Liu *et al.* (2009)

Quadro 2 - Ocorrência de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes de diferentes locais do mundo.

No quadro 3 estão apresentados alguns trabalhos sobre a incidência da toxoplasmose congênita em diversas regiões do Brasil, demonstrando, também, grande variação regional. Porém, estes dados não podem ser diretamente comparados devido à variação metodológica da pesquisa empregada em cada trabalho revisado.

Local	Incidência/ 1.000 nascimentos	Número de amostras	Metodologia	Referência
Diversas regiões do Brasil	0,3	140.914	Pesquisa de anticorpos IgM, em papel de filtro	Neto *et al.* (2000)
Uberlândia (MG)	5,0	805	Pesquisa de IgM e/ ou IgA do sangue de cordão umbilical	Segundo *et al.* (2004)
Passo Fundo (RS)	0,8	1.250	Pesquisa de anticorpos IgM de amostras de sangue do cordão umbilical	Mozzatto e Procianoy (2003)
Porto Alegre (RS)	1,2	2.513	Acompanhamento da gestante e da criança	Lago *et al.* (2009)
Noroeste do Rio Grande do Sul	2,2	2.126	Acompanhamento da gestante e da criança	Spalding *et al.* (2003)

Quadro 3 - Incidência da toxoplasmose congênita no Brasil

Avelino *et al*. (2003), em um estudo de Coorte realizado com mulheres em idade fértil inicialmente soronegativas para a toxoplasmose, encontraram uma taxa de soroconversão de 8,6% em Goiânia (GO). Os autores compararam 522 mulheres grávidas com 592 não grávidas, concluindo que as gestantes apresentaram 2,2 vezes mais chance de adquirir a infecção e, se fosse adolescente, o risco aumentava para 7,7 vezes, demonstrando que a gestação pode ser um fator de risco para a infecção. A soroconversão ocorreu mais no segundo trimestre da gravidez e a taxa estimada de infecção fetal foi calculada em 34,5:1.000 nascimentos. Essa pesquisa revelou a taxa de soroconversão materna mais elevada registrada na literatura e apontou para a necessidade de prevenção primária e secundária em todas as gestantes de risco.

Outro estudo realizado em Brasília, no Distrito Federal, demonstrou uma taxa de soroconversão materna de 0,6% em 2.636 gestantes avaliadas. (NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005).

Lopes *et al*. (2009) avaliaram vários fatores que poderiam estar envolvidos na infecção por *T. gondii* em gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Londrina. Os resultados revelaram uma soroprevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* de 49,2% e IgM anti-*T. gondii* de 1,2% em 492 gestantes avaliadas. Os fatores como idade, renda *per capita*, grau de escolaridade, presença de gato na residência e hábito de ingerir verduras e legumes crus foram associados à maior chance de adquirir a toxoplasmose, enquanto que a ingestão de carnes cruas ou mal passadas e o contato com solo não demonstraram esta associação.

A toxoplasmose congênita resulta num impacto socioeconômico importante, principalmente se a criança for afetada por retardo mental e cegueira. Nos EUA, estima-se que a cada ano nasçam cerca de 3.000 crianças com toxoplasmose congênita e o custo anual associado aos cuidados com estas crianças é de US$ 31 a 40 milhões. (SPARKES, 1998).

Patogenia da toxoplasmose congênita

Na toxoplasmose congênita, o parasita atinge o concepto por via transplacentária causando danos com diferentes graus de gravidade dependendo dos fatores como virulência, cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e também do período gestacional em que a mulher se encontra, podendo resultar em morte fetal ou em graves sintomas clínicos. (DUNN *et al*., 1999). Assim sendo, o acompanhamento sorológico deveria ser periódico durante toda a gestação nas mulheres soronegativas, buscando o diagnóstico de uma possível primoinfecção. (VIDIGAL *et al*., 2002).

Vários estudos demonstraram que o risco de infecção fetal aumenta com a idade gestacional, porém, a gravidade das sequelas diminui com ela, sendo as formas subclínicas neonatais próprias da infecção no terceiro trimestre da gestação. (DESMONTS; COUVREUR, 1974; HOHLFELD *et al*., 1994). Portanto, a gravidade é inversamente proporcional ao tempo de

gestação e a facilidade de transmissão é diretamente proporcional ao mesmo tempo. Por outro lado, as lesões oculares não são totalmente dependentes da época da infecção e podem ocorrer casos graves de retinocoroidite mesmo em infecções adquiridas pela mãe na segunda metade da gestação. (GILBERT *et al*., 2008).

A taxa de transmissão transplacentária e o risco de desenvolvimento de sinais clínicos podem variar em gestantes não tratadas e de diferentes regiões. A tabela 1 sumariza os resultados obtidos por Dunn et al. (1999) em um estudo realizado na França onde o acompanhamento sorológico de gestantes negativas é mensal e, consequentemente, o tratamento materno é precoce.

Tabela 1 - Taxa de transmissão transplacentária e risco de desenvolvimento de sinais clínicos da toxoplasmose de acordo com a idade gestacional em que ocorreu a primoinfecção.

Idade gestacional na qual ocorreu a soroconversão (semanas)	Transmissão transplacentária* (%)	Risco de a criança desenvolver sinais clínicos antes dos três anos de idade (%)
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
36	70	15
40	80	12

Fonte: Pinard, Leslie e Invine (2003). Adaptada de Dunn *et al*. (1999).

* O diagnóstico da infecção fetal foi baseado em exames de amniocentese com mais de quatro semanas após a soroconversão materna.

Alguns autores consideram que o período gestacional mais crítico ocorre entre a 10ª e 26ª semanas, momento em que a placenta já é grande para se infectar e, ao mesmo tempo, o feto é imaturo e pode sofrer danos importantes. (DUNN et al., 1999; MARTÍN, 2004).

Como resultado da infecção intrauterina, a toxoplasmose neonatal varia em severidade no quadro clínico apresentado, do assintomático ao fatal. Segundo Frenkel (2002), de acordo com o trimestre gestacional da primoinfecção materna, a patogenicidade pode ser:

a) Infecção materna no primeiro trimestre de gestação: normalmente ocorre morte fetal;

b) Infecção materna no segundo e terceiro trimestres de gestação: pode ocorrer prematuridade e ocasionar a chamada tétrade de Sabin: microcefalia, retinocoroidite, calcificações cerebrais e deficiência mental. (SABIN, 1942). O feto pode apresentar hidrocefalia, resultado da estenose do aqueduto acompanhada, frequentemente, de obstrução da drenagem do sistema periventricular, necrose periventricular com macro ou microcefalia (em 50% dos casos), acentuada destruição da retina, retinocoroidite (em 90% dos pacientes com infecção), calcificações cerebrais (em 69%) e retardo mental ou perturbações neurológicas (em 60% dos casos), com sinais de encefalite com convulsões. O recém-nascido também pode apresentar lesões iniciais como nódulos miliares disseminados por todo o encéfalo, ou em torno de focos necróticos; os ventrículos cerebrais podem estar dilatados e as lesões cerebrais podem se calcificar (Figuras 2, 3, 4 e 5). Outras alterações oculares ainda podem acontecer como graus variáveis de degeneração e edema de retina, lesões vasculares da coroide, neurite óptica, microftalmia, nistagmo, estrabismo e iridociclite (Figuras 6, 7 e 8).

Na maioria das vezes, no momento do nascimento, as infecções congênitas são assintomáticas, porém, podem apresentar sequelas que se manifestam em algum momento da vida, principalmente complicações oculares e do sistema nervoso central. Muitos casos de retinocoroidite têm como causa a toxoplasmose congênita. (BEVERLEY, 1973).

De acordo com Wilson *et al*. (1980), entre os recém-nascidos infectados e assintomáticos, acima de 85% desenvolvem retinocoroidite durante a infância ou adolescência e 40% apresentam sequelas neurológicas.

Figura 2: Lactente com toxoplasmose congênita, apresentando microcefalia e ptose palpebral à esquerda. A mãe não foi tratada durante a gestação.
Fonte: Dra. Jaqueline Dario Capobiango

Figura 3: Mesmo paciente apresentando icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia.
Fonte: Dra. Jaqueline Dario Capobiango

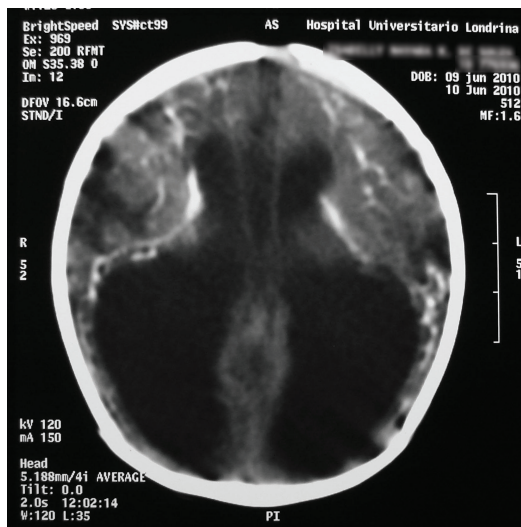



Figura 4: Tomografia Computadorizada do mesmo paciente mostrando dilatação ventricular importante e áreas de encefalomalácia.
Fonte: Dra. Jaqueline Dario Capobiango

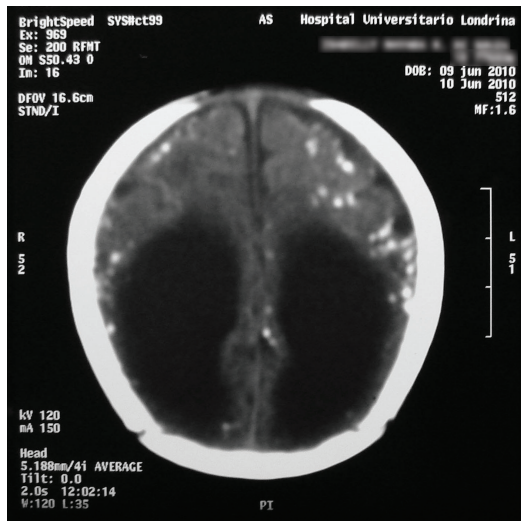



Figura 5: Tomografia Computadorizada do mesmo paciente mostrando hidrocefalia e múltiplas calcificações cerebrais.
Fonte: Dra. Jaqueline Dario Capobiango

Figura 6: Paciente com toxoplasmose congênita e acometimento macular.
Fonte: Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella.

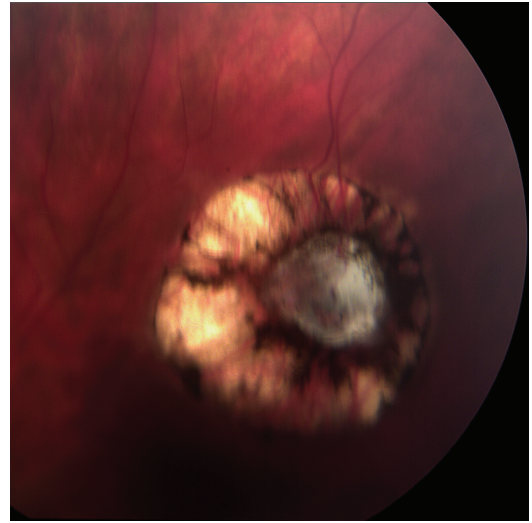



Figura 7: Foco de retinocoroidite cicatrizado em periferia de retina em paciente com toxoplasmose congênita.
Fonte: Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella.

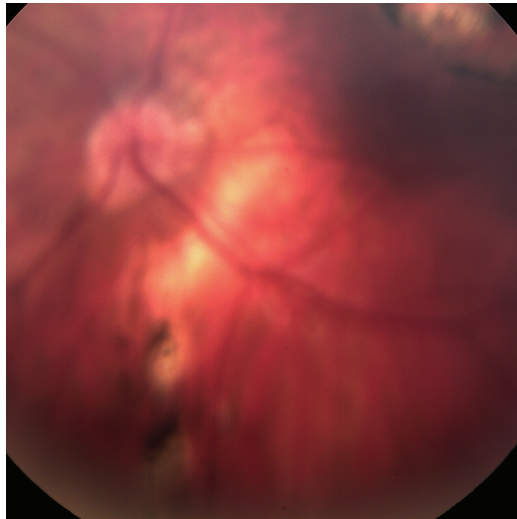



Figura 8: Paciente com vários focos de toxoplasmose. Felizmente poupando a área macular.
Fonte: Dr. Antonio Marcelo Barbante Casella.

Diagnóstico

Diagnóstico materno

Assim como em adultos imunocompetentes, mulheres grávidas são frequentemente assintomáticas ou apresentam sintomas leves, tornando o diagnóstico clínico difícil, fazendo com que os exames laboratoriais sejam importantes para o diagnóstico definitivo da infecção materna. Dunn *et al*. (1999) analisaram 603 gestantes com infecção aguda e observaram que apenas 5% apresentaram sintomas clínicos.

A determinação do período em que a infecção ocorreu na gestante é importante pois a infecção antes da concepção apresenta baixo risco de transmissão para o feto, ao contrário do que ocorre quando a primoinfecção ocorre durante a gravidez.

Diagnóstico clínico: é pouco fidedigno, pois os sintomas, quando referidos, são inespecíficos e semelhantes a um quadro gripal. A linfadenomegalia e a febre são as queixas mais frequentes e podem estar acompanhadas de cefaleia, coriza, mialgia e astenia. Cerca de 80 a 90% dos casos são assintomáticos (SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003), o que torna o diagnóstico basicamente sorológico.

Diagnóstico laboratorial: os métodos indiretos, baseados na pesquisa de anticorpos específicos anti-*T. gondii*, são os mais utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose. As curvas de ascensão e queda de títulos dos anticorpos específicos de diferentes isotipos (IgM, IgA, IgE e, principalmente, IgG) obedecem ritmos diversos e refletem a evolução da infecção. (CAMARGO, 2001). Assim, para a correta interpretação dos resultados obtidos nos exames sorológicos, é necessário conhecer a cinética das diferentes classes ou isotipos de anticorpos.

Cinética de anticorpos: anticorpos específicos da classe IgM positivam-se em 5 a 14 dias após a infecção, ainda na vigência da parasitemia observada nas primeiras semanas da primoinfecção, atingem níveis elevados em um mês e podem permanecer positivos por 18 meses ou mais. Anticorpos específicos da classe IgA, detectáveis em cerca de 80% dos casos, positivam-se após 14 dias da infecção e permanecem por três a seis meses, prazo

que pode variar até de um a 18 meses. Anticorpos específicos IgE podem permanecer por cerca de quatro meses, mas podem estender-se até por oito meses. Anticorpos específicos da classe IgG aparecem dentro de uma a duas semanas, atingem o pico máximo cerca de dois meses após a infecção, declinam cinco a seis meses depois e podem ser detectados pelo resto da vida. (CAMARGO, 2001; CURITIBA, 2004).

A presença de anticorpos IgG específicos indica que a infecção ocorreu, mas não distingue infecção recente de uma infecção adquirida há mais tempo ou infecção latente. A obtenção de IgG reagente e IgM não reagente indica uma infecção há pelo menos seis meses. (JONES; LOPES; WILSON, 2003).

A detecção de anticorpos IgM específicos para *T. gondii* era usada para determinar a infecção aguda; entretanto, devido ao aumento da sensibilidade dos métodos de diagnóstico atualmente disponíveis, a interpretação de resultados com IgM reagente tornou-se complicada, pois esses anticorpos podem ser detectados por um período maior que 18 meses após a infecção, sendo denominados anticorpos IgM residuais. (WILSON; MCAULEY, 1999).

Outro fator importante do diagnóstico sorológico é a metodologia empregada para a pesquisa de anticorpos, especialmente de IgM, em que nos testes convencionais de imunofluorescência indireta (IFI) ou enzimaimunoensaio (ELISA) indireto ocorre uma competição, com os anticorpos IgG, pelos sítios de ligação do antígeno, resultando em falso-negativos. (REMINGTON *et al*., 2006). Resultados falso-positivos também podem ocorrer pela presença de anticorpos antinucleares ou de fator reumatoide. (CAMARGO, 2001; REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006). Para minimizar esses resultados falsos, são indicados os métodos que usam o princípio de captura de IgM.

A interpretação de um teste IgM reagente tornou-se extremamente complexa e limitou a sua utilização. Assim sendo, este anticorpo não deve ser utilizado como único marcador de infecção aguda, a fim de não expor a mãe e o feto a um risco desnecessário para o procedimento de diagnóstico fetal e tratamento.

Resultados de IgM reagentes devem ser interpretados cuidadosamente e confirmados, por meio de testes sorológicos com amostras pareadas, coletadas com intervalo de 15 dias,

para determinação da curva de ascensão dos títulos de anticorpos, principalmente de IgG, ou por meio de testes específicos como o de avidez de anticorpos IgG e a pesquisa de anticorpos IgA.

O teste de avidez de anticorpos IgG baseia-se na maior força das ligações iônicas entre antígeno e anticorpo nas infecções antigas, quando comparadas com infecções recentes. (BARINI *et al*., 2000). Em qualquer resposta imunológica primária, os anticorpos desencadeados por um estímulo antigênico, inicialmente, apresentam baixa avidez. À medida que a resposta imunológica ocorre, os anticorpos da classe IgG apresentam avidez cada vez maior. (LESER, 2003). Este teste é de grande valor na diferenciação de infecção crônica (ocorrida há mais de quatro meses), na qual se apresenta elevada, da infecção recente (ocorrida há menos de quatro meses), cuja avidez apresenta-se baixa. (MONTOYA, 2002).

No entanto, sabe-se que valores baixos de avidez de IgG podem permanecer por mais de um ano, quando o tratamento antiparasitário é instituído precocemente, não indicando necessariamente infecção recente (REMINGTON; THULLIEZ; MONTOYA, 2004), o que diminui o seu valor como único marcador diferencial das fases aguda e crônica da infecção por *T. gondii.* Para o diagnóstico em gestantes, o método de avidez de anticorpos IgG é muito útil quando usado no início da gestação (até 16 semanas de gestação), pois um resultado de alta avidez no segundo ou terceiro trimestre não descarta infecção adquirida no primeiro trimestre. Valores intermediários devem ser analisados com cautela e, em casos duvidosos, deve-se tratar a gestante. Assim, o teste de avidez de IgG é recomendado para mulheres que realizam a primeira sorologia antes de 16 semanas de gestação e apresentam IgM reagente. (LIESENFELD *et al*., 2001). Ver o Algoritmo 1 na página 33.

A presença de anticorpos específicos da classe IgA auxilia na identificação da fase aguda da infecção, pois estes anticorpos possuem cinética mais rápida e sugerem que a infecção ocorreu num período inferior a cinco meses. (MARTÍN, 2004). Da mesma forma que o teste de avidez de anticorpos IgG, a ausência de IgA em gestantes que realizaram a primeira sorologia no segundo ou terceiro trimestre não descarta a possibilidade de infecção no início da gestação. Assim sendo, estas gestantes devem ser tratadas e os seus bebês acompanhados até descartar a infecção congênita. No Brasil, há grande dificuldade de se

utilizar esses testes confirmatórios pelo fato de que muitas gestantes iniciam o atendimento pré-natal tardiamente. (CARELLOS; ANDRADE; AGUIAR, 2008; SPALDING *et al*., 2003). Ver Algoritmo 2 na página 34.

Como as gestantes soronegativas são suscetíveis à primoinfecção pelo *T. gondii,* é necessário o acompanhamento sorológico periódico até o momento do parto a fim de detectar a soroconversão materna. Com esta estratégia, pode-se detectar a mudança para o estado de sororreatividade que proporciona uma informação segura da infecção e do período de aquisição e, portanto, confirma se o neonato pode ser considerado de risco.

Lebech *et al*. (1996) propuseram um sistema de classificação e de definição de casos de infecção pelo *T. gondii* em gestantes imunocompetentes, no qual define como diagnóstico definitivo, provável, possível e improvável (Quadro 4). Este sistema de classificação pode ser adaptado e utilizado no Brasil associado ao teste de avidez de IgG.

A sorologia para toxoplasmose apresenta-se como uma das mais complexas, em contínua evolução, exigindo uma variedade de testes e grande experiência para a interpretação de seus resultados.

Bessières *et al*. (2006) relataram as dificuldades da interpretação da sorologia para toxoplasmose em vários casos clínicos como:

- IgM reagente até três anos após infecção;
- soroconversão com níveis de IgM muito baixos;
- presença de IgM inespecífico;
- resposta retardada de IgG (dois meses após detecção de IgM);
- reativação sorológica com aumento do título de IgG, aparecimento de IgA, ausência de IgM e forte avidez de IgG.

Mesmo com estas dificuldades, os autores recomendam o diagnóstico laboratorial, lembrando que podem ocorrer resultados discordantes e que estes devem ser definidos por meio da repetição dos exames após algumas semanas ou o emprego de vários testes diferentes para a pesquisa de anticorpos.

Categoria da infecção	Definição do caso
Definitivo	▪ soroconversão: ambas as amostras coletadas após a concepção ▪ cultura positiva do sangue materno ▪ infecção congênita confirmada na criança
Provável	▪ soroconversão: primeira amostra colhida dentro de 2 meses antes da concepção ▪ *aumento significativo do título de IgG e presença de IgM e/ou IgA ▪ altos títulos de IgG, presença de IgM e/ou IgA e linfoadenopatia durante a gestação ▪ altos títulos de IgG, presença de IgM e/ou IgA na segunda metade da gestação
Possível	▪ *título de IgG alto e estável, sem IgM, na segunda metade da gestação ▪ *alto título de IgG e presença de IgM e/ou IgA na primeira metade da gestação
Improvável	▪ *título de IgG estável e baixo, com ou sem IgM ▪ *título de IgG alto e estável, sem IgM, no início da gestação

* necessidade de realização de sorologia com amostras pareadas com intervalo de duas semanas

Quadro 4 - Sistema de classificação e definição de casos de infecção pelo *Toxoplasma gondii* em gestantes imunocompetentes, segundo Lebech *et al*. (1996).

Devido ao número significativo de recém-nascidos acometidos pela toxoplasmose congênita, torna-se necessário o conhecimento das manifestações clínico-laboratoriais da toxoplasmose na gestante e o momento da soroconversão materna, a fim de iniciar precocemente o tratamento antiparasitário e reduzir a possibilidade de alterações no feto.

Diagnóstico Fetal

Embora alguns questionamentos tenham sido levantados nos últimos anos, a respeito do tratamento profilático da toxoplasmose para a prevenção da transmissão para o feto com a utilização da espiramicina, parece não haver dúvidas de que o tratamento dos fetos infectados com a associação de sulfadiazina e pirimetamina é capaz de diminuir a incidência de sequelas nessas crianças. (FOULON *et al*., 1999). No entanto, segundo alguns autores, devido aos efeitos nocivos do uso contínuo, tais drogas deveriam ser utilizadas somente em gestantes com diagnóstico fetal comprovado. (FRENKEL, 2002).

Os testes convencionais para o estabelecimento do diagnóstico fetal da toxoplasmose incluem a identificação direta do parasita ou a inoculação de líquido amniótico e/ou sangue do cordão umbilical em camundongos, assim como em cultura de células que, apesar de apresentarem 100% de especificidade, requerem maior tempo para a obtenção do resultado e demonstram baixa sensibilidade. (ABBOUD *et al*., 1997; DORANGEON *et al*., 1990; HOHLFELD *et al*., 1989).

O isolamento do parasita por meio da inoculação intraperitoneal do sangue do paciente (de preferência, a camada leucocitária), ou sedimento do centrifugado de líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico, lavado brônquico-alveolar, suspensões de triturados de biópsia ou de placenta em camundongos ou em cultivo celular (fibroblastos humanos ou outras linhagens celulares) não é realizado nos laboratórios de rotina, pois tem custo elevado e o resultado demora cerca de 30 a 40 dias. (CAMARGO, 2001).

Avanços recentes no conhecimento do genoma do *T. gondii* tornaram possível a utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação do ácido nucleico do *T. gondii* e assim, possibilitar a detecção do parasita, mesmo quando presente em baixos níveis de parasitismo. (BASTIEN, 2002). Por ser rápida e simples, a técnica de PCR pode ser realizada no líquido amniótico. No entanto, pode apresentar resultados falso-negativos, devido a uma transmissão mais tardia do parasita ao feto posterior à realização da PCR (DAFFOS *et al*., 1988); e resultados falso-positivos, principalmente por contaminação com produtos de amplificação obtidos em reações realizadas previamente. (COUTO *et al*., 2003). Por outro lado, em alguns países, como o Brasil, o acompanhamento sorológico em gestantes,

quando realizado, é trimestral, tornando o diagnóstico de soroconversão materna tardia, portanto, no momento da amniocentese, pode não haver mais parasitas detectáveis, fator que poderia contribuir para a baixa sensibilidade do teste de PCR neste material biológico. Outro fator que pode interferir na sensibilidade da técnica de PCR é a diferença nos genótipos das cepas de *T. gondii* de cada região. (GROVER *et al.*, 1990).

Como a PCR ainda apresenta limitações na sensibilidade (variando de 42 a 97%) e especificidade (de 87 a 100%), de acordo com a metodologia e a sequência de oligonucleotídeos, utilizada como *primer* em cada laboratório (BESSIÈRES *et al.*, 2002; CASTRO *et al.*, 2001; FILISETTI *et al.*, 2003; HOHLFELD *et al.*, 1994; KAISER *et al.*, 2007), não se recomenda a sua utilização de rotina para o diagnóstico da infecção fetal. Somente após o aperfeiçoamento da técnica, com a diminuição de resultados discordantes, é que tal técnica poderá ser amplamente utilizada na rotina de exames laboratoriais. (MAUBON *et al.*, 2007).

A ultrassonografia mensal é recomendada para todas as gestantes com diagnóstico suspeito ou confirmado de toxoplasmose aguda. Os achados ultrassonográficos são sugestivos, mas não confirmam a toxoplasmose congênita, e incluem dilatação ventricular uni ou bilateral, ascite, calcificações intracranianas ou intra-hepáticas, hepatomegalia e esplenomegalia. (REMINGTON *et al.*, 2006; FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2005; SANTANA; ANDRADE; MORON, 2003).

Assim, na impossibilidade de realização do diagnóstico fetal, deve-se fazer o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina a partir da 18ª semana de gestação, pois a toxoplasmose congênita pode causar danos graves ao feto. (REMINGTON *et al.*, 2006).

Diagnóstico pós-natal da infecção congênita

Todas as gestantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de infecção aguda devem ter seus filhos avaliados ainda na maternidade para se proceder a confirmação da infecção congênita e instituir o tratamento. Devido ao pleomorfismo da toxoplasmose congênita, da infecção subclínica ser mais frequente e da infecção se assemelhar a outras infecções congênitas ou perinatais, o diagnóstico da toxoplasmose congênita é mais complicado que o diagnóstico da infecção adquirida. (REMINGTON *et al.*, 2006).

Esta avaliação deve ser realizada por infectopediatras, neurologistas, oftalmologistas e fonoaudiólogos para determinar possíveis manifestações e sequelas da infecção. A confirmação da infecção congênita é feita com a realização de testes sorológicos em amostras de sangue do recém-nascido.

O diagnóstico sorológico no recém-nascido é particularmente difícil devido à alta concentração de anticorpos IgG maternos que atravessam a barreira transplacentária e atingem o sangue dos recém-nascidos. A presença de anticorpos IgM e/ou IgA no sangue do recém-nascido revela infecção congênita, pois estas duas classes de imunoglobulinas não atravessam a barreira transplacentária, embora a ausência de IgM e IgA não exclua a infecção na criança. (REMINGTON *et al*., 2006). Nestes casos, deve-se continuar o monitoramento sorológico por até um ano de vida.

A presença de anticorpos IgM e/ou IgA, a persistência de IgG por mais de 12 meses, o aumento do título de IgG específicos, a positividade na inoculação do material biológico suspeito em camundongos ou na PCR do líquido amniótico ou sinais clínicos da toxoplasmose, foram os critérios adotados por Binquet *et al*. (2003) para confirmação do diagnóstico de infecção congênita. A diminuição dos níveis de IgG específicos pode ser utilizada como critério de exclusão de infecção. (DUNN *et al*., 1999). Ver algoritmo 3 na página 40.

Detecção de IgM e/ou IgA específicos anti-*T. gondii*: A presença dessas duas classes de anticorpos depende do período em que ocorre a soroconversão materna. Anticorpos IgM específicos são mais frequentemente detectados em sangue de recém-nascido quando a soroconversão materna ocorre no terceiro trimestre da gestação e a detecção dos anticorpos IgA quando a soroconversão ocorre no primeiro ou segundo trimestre. (BESSIÈRES *et al*., 2001). A presença desses anticorpos confirma infecção congênita.

Detecção de IgG: anticorpos da classe IgG presentes no soro do recém-nascido podem ser próprios ou adquiridos da mãe por via transplacentária. Os níveis séricos de IgG materna adquirida passivamente diminuem gradativamente e desaparecem entre seis e 12 meses, enquanto que os níveis séricos de IgG endógeno, produzida pela criança infectada, persistem ou aumentam após o nascimento. No entanto, a diminuição dos níveis de IgG geralmente ocorre nos primeiros meses de vida, mesmo no lactente infectado (pela

diminuição dos anticorpos maternos antes da produção ativa pelo próprio lactente). Assim, no lactente que não está em tratamento, só se pode excluir a infecção congênita quando os anticorpos IgG negativarem completamente. O acompanhamento não deve ser interrompido antes da negativação dos anticorpos IgG. No lactente em tratamento, pode ocorrer negativação da IgG, que retornará quando o tratamento for suspenso (efeito rebote sorológico pós-tratamento).

Exames laboratoriais inespecíficos: também podem auxiliar no diagnóstico da toxoplasmose:

- Hematológico: com a realização do hemograma completo, contagem de plaquetas e reticulócitos, podem ser observadas alterações como anemia, plaquetopenia, reticulocitose, leucopenia, atipia linfocitária e eosinofilia. A eosinofilia é um achado laboratorial importante para o diagnóstico diferencial da toxoplasmose.
- Liquórico: é possível observar pleocitose com predominância de linfócitos e monócitos. A eosinofilorraquia e a hiperproteinorraquia são alterações características da doença.
- Bioquímico: podem ser encontradas alterações como hiperbilirrubinemia e o aumento das enzimas hepáticas.
- Tomografia computadorizada de crânio: atualmente é o exame complementar de escolha para o diagnóstico de acometimento cerebral. É bastante útil na observação de dilatações ventriculares e calcificações cerebrais.
- Ultrassonografia de crânio: podem-se observar as dilatações ventriculares e calcificações cerebrais.
- Na impossibilidade de tomografia computadorizada ou de ultrassonografia de crânio, realizar Raio X de crânio para verificar a presença de calcificações intracranianas.
- Oftalmológico: exame de fundo de olho para visualizar sinais de uveíte e retinocoroidite.

Testes recomendados para pesquisa de IgG e IgM anti-*T. gondii*

Testes recomendados para detecção de IgG: os métodos sorológicos mais utilizados são: imunofluorescência indireta (IFI), reação de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA-IgG), enzimaimunoensaio por micropartículas (MEIA), enzimaimunoensaio por fluorescência (ELFA) e quimioluminescência.

Testes recomendados para detecção de IgM: os métodos sorológicos mais utilizados são: reação de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA-IgM), enzimaimunoensaio de captura de IgM (ELISA-captura), enzimaimunoensaio por micropartículas (MEIA), enzimaimunoensaio por fluorescência (ELFA) e quimioluminescência.

Apesar do baixo custo, a pesquisa de IgM pelo método de ELISA indireta e IFI não são recomendados, pois a sensibilidade é muito baixa.

Testes recomendados para detecção de IgA: enzimaimunoensaio (ELISA) e reação de aglutinação por imunoabsorção (ISAGA-IgA).

Tratamento

Tratamento materno

As drogas mais utilizadas no tratamento da toxoplasmose são:

Espiramicina: é indicada no primeiro trimestre da gestação para o tratamento de gestantes com infecção aguda, devido ao fato de não atravessar a barreira placentária e, portanto, não oferecer risco iatrogênico para o feto.

Esquema tríplice: a combinação de sulfadiazina e pirimetamina, associada ao ácido folínico, é indicada para gestantes de idade gestacional superior a 18 semanas. Esta associação deve ser evitada no primeiro trimestre da gravidez, devido ao efeito potencialmente teratogênico da pirimetamina. (FRENKEL, 2002).

A espiramicina é um antibiótico macrolídeo, não atravessa a placenta e seu uso, no início da gestação, foi associado a uma diminuição da frequência de transmissão vertical. É indicado para mulheres com toxoplasmose aguda ou suspeita adquirida no começo da gestação. Porém, a eficácia do uso de espiramicina para prevenir a toxoplasmose congênita tem sido questionada por grupos de pesquisadores Europeus. (GILBERT; GRAS, 2003; SYROCOT *et al*., 2007). Estes estudos não são conclusivos e são questionados por outros pesquisadores (MONTOYA; ROSSO, 2005) e, até que sejam observados resultados definitivos sobre a eficácia deste tratamento, muitos especialistas continuam com a recomendação da espiramicina para gestantes que tenham toxoplasmose aguda, suspeita ou confirmada, adquirida durante o primeiro trimestre e início do segundo trimestre de gestação. (MONTOYA; ROSSO, 2005; REMINGTON *et al*., 2006; GALANAKIS *et al*., 2007). Esta medicação deve ser substituída pela associação de sulfadiazina e pirimetamina após a 18ª semana de gestação. (REMINGTON *et al*., 2006).

A combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico é indicada para gestantes com diagnóstico de toxoplasmose aguda, suspeito ou confirmado, no segundo ou terceiro trimestre de gestação. A pirimetamina é teratogênica e o seu uso é contraindicado no primeiro trimestre de gestação. Outro efeito tóxico da pirimetamina é que, por ser um antagonista do ácido fólico, pode produzir depressão reversível e gradual da medula óssea. A depressão de plaquetas é a consequência mais séria, assim as gestantes e crianças que fazem uso prolongado deste medicamento devem ser periodicamente monitoradas com exames hematológicos (hemograma e plaquetas) e o tratamento suspenso, temporariamente, caso se verifique alguma alteração nesses exames. O uso concomitante de ácido folínico é indicado para prevenir esses efeitos tóxicos. A associação de sulfadiazina e pirimetamina é capaz de diminuir a incidência de sequelas tardias da toxoplasmose congênita. (FOULON *et al*., 1999).

Existem diversos protocolos de tratamento da toxoplasmose adquirida na gestação, porém, a efetividade em prevenir a transmissão para o feto e a eficácia no tratamento intraútero devem ser melhor avaliadas. (GILBERT; GRAS, 2003; THIÉBAUT *et al*., 2006; SYROCOT *et al*., 2007). Parece haver um consenso de que só um grande estudo de caso/controle,

multicêntrico e randomizado seriam capazes de comprovar a eficácia do tratamento materno. (GILBERT *et al*., 2001; GILBERT; GRAS, 2003; SYROCOT *et al*., 2007).

Os protocolos terapêuticos encontram-se nos Quadros 6 e 7 nas páginas 35 e 36.

Tratamento da criança

O tratamento da criança com toxoplasmose congênita, suspeita ou confirmada, deve ser realizado desde o nascimento, utilizando-se o esquema tríplice. Nos casos confirmados de toxoplasmose congênita o tratamento deve se estender até um ano de idade. (REMINGTON *et al*., 2006).

Phan *et al*. (2008a), em um estudo de Coorte, demonstraram que crianças com toxoplasmose que não foram tratadas durante o primeiro ano de vida, 72% desenvolveram novas lesões coriorretinianas, principalmente a partir do meio da adolescência em diante. Resultados semelhantes foram encontrados por Koppe; Loewer-Sieger; De Roever-Bonnet (1986) e por Wilson *et al*. (1980) em crianças com toxoplasmose congênita, sem lesões oculares ao nascimento e que foram tratadas apenas por um mês ou menos no primeiro ano de vida; destas crianças, 82,0% e 92,0% tinham lesões oculares na adolescência, respectivamente.

Em outro estudo longitudinal, com crianças tratadas durante todo o primeiro ano de vida, Phan *et al*. (2008b) verificaram que apenas 31,0% desenvolveram novas lesões oculares, mesmo tendo inicialmente uma doença ocular, neurológica e sistêmica mais severa e significante do que as crianças do estudo anterior. (PHAN *et al*., 2008a). Apesar de estes dois estudos de Coorte não poderem ser diretamente comparáveis, os resultados sugerem que o tratamento no primeiro ano de vida reduz, significativamente, o aparecimento de novas lesões oculares.

Como não existe suspensão pediátrica da sulfadiazina e da pirimetamina, estas devem ser preparadas em suspensão de açúcar a 2%. Estas suspensões têm validade por uma semana e devem ser mantidas refrigeradas (REMINGTON *et al*., 2006), tornando o tratamento da criança ainda mais difícil para a família.

Os protocolos terapêuticos encontram-se nos Quadros 8, 9, 10 e 11 nas páginas 41, 42 e 43.

Profilaxia

A profilaxia deve ser baseada em medidas que reduzam ao máximo o risco de infecção, tendo em vista as três formas do *T. gondii* relacionadas com a transmissão: taquizoítas que podem ser transmitidos congenitamente, por via transplacentária, por transfusões de sangue, transplantes de orgãos, acidentes em laboratórios e ingestão de leite de cabra; cistos de *T. gondii* presentes em carnes cruas ou mal cozidas; e oocistos presentes no solo, nos vegetais, nos tanques de areia, podendo ser disseminados pelo ambiente por hospedeiros transportadores, como moscas, baratas, minhocas e pelo de cães que se esfregam em fezes de gato.

De acordo com Desmonts e Couvreur (1974), a transmissão devido à ingestão de cistos depende da frequência de ingestão da carne crua ou mal cozida. Frenkel (2002) destaca que a eliminação de cistos presentes na carne pode ser feita por meio do cozimento total da carne a uma temperatura acima de 66ºC. Entretanto, o congelamento causa uma nítida redução da viabilidade do *T. gondii* na carne, porém não é suficiente para destruir todos os microrganismos.

Os gatos são hospedeiros fundamentais para a manutenção do ciclo do *T. gondii* por serem os únicos que apresentam todas as fases do ciclo evolutivo do parasita. Os gatos tornam-se infectados pela ingestão de cistos presentes em tecidos de animais infectados ou oocistos no meio ambiente. A infecção de gatos por meio da ingestão de cistos é muito importante, principalmente para os gatos de rua ou gatos domésticos que possuam hábitos de caçar para se alimentar. Como esses animais defecam no solo sem seres vistos, a contaminação dificilmente é controlada. (FRENKEL, 2002).

No entanto, os gatos eliminam oocistos uma única vez na vida e a excreção é limitada a poucas semanas. Além disso, os oocistos infectantes dificilmente ficam aderidos ao pelo do animal, pois estes os removem antes deles se tornarem infectantes. (DUBEY, 1995). Assim, ter um gato em casa não necessariamente fornece um risco de contrair a toxoplasmose se medidas preventivas forem tomadas como não alimentá-los com carnes cruas ou mal cozidas, remover suas fezes diariamente e impedi-los de caçar. (COOK *et al*., 2000; TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000).

A areia e o solo contaminados por fezes de gatos infectados são importantes e duradouras fontes de contaminação, sendo de difícil erradicação. As moscas e as baratas também devem ser controladas já que têm servido como vetores experimentais de oocistos. (FRENKEL, 2002).

Medidas de prevenção da infecção por oocistos presentes no solo, água e alimentos

- Alimentar gatos com ração ou carne bem cozida, não alimentá-los com carnes cruas ou mal cozidas.
- Cuidado na manipulação de terra - usar luvas ou lavar bem as mãos após manipular a terra.
- Lavar bem as frutas e vegetais com água corrente, esfregando mecanicamente.
- Limpar, DIARIAMENTE, as caixas sanitárias dos gatos – gestantes não devem realizar esta tarefa.
- Controlar moscas e baratas.
- Proteger as caixas de areia em áreas de recreação infantil para que gatos não defequem nelas.
- Ingerir apenas água tratada ou fervida.

Medidas de prevenção da infecção por cistos presentes na carne ou por taquizoítas

- Ingerir carne bem cozida (67º C por 10 minutos).
- Ingerir embutidos frescais bem cozidos ou salgados (2,5% de sal por 48 horas).
- O congelamento dos produtos cárneos eliminam a maioria dos cistos teciduais (-18ºC por 7 dias).
- Lavar as mãos e a superfície de preparação (tábuas e facas) após manusear carne crua.
- Não experimentar carne crua.
- Leite de cabra deve ser fervido ou pasteurizado antes do consumo.

- Realizar monitoramento sorológico e tratamento da gestante para evitar a transmissão e diminuir as sequelas na criança.

▪ Ingerir carne bem cozida (67º C por 10 minutos).
▪ Não experimentar carne crua.
▪ Congelar produtos cárneos (- 18º C por 7 dias).
▪ Ingerir embutidos frescais bem cozidos .
▪ Lavar, com água e sabão, os utensílios (faca, tábua) utilizados no preparo de carnes.
▪ Lavar bem as frutas e verduras, esfregando em água corrente.
▪ Proteger os alimentos de moscas e baratas.
▪ Ingerir apenas água tratada ou fervida.
▪ Ferver e pasteurizar leite de cabra antes do consumo.
▪ Lavar as mãos após mexer na terra ou areia.
Se tiver gato:
▪ Não o alimente com carne crua .
▪ Peça para outra pessoa retirar as fezes do animal **diariamente**.

Quadro 5 - Recomendações para gestantes para a prevenção da infecção pelo *Toxoplasma gondii.*

Quanto à gestante, é importante que os testes sorológicos para pesquisa de anticorpos específicos anti-*T. gondii* sejam realizados na primeira consulta de pré-natal e, caso a gestante não apresente estes anticorpos, além de repetir a sorologia no segundo e terceiro trimestre de gestação, deve receber orientações sobre as medidas preventivas (Quadro 5).

A efetiva prevenção da toxoplasmose congênita consiste na prevenção da infecção durante a gestação. (COOK *et al.*, 2000). Estudo realizado na Bélgica demonstrou que a educação em saúde estava associada a uma redução de 63% de soroconversão materna. (FOULON; NAESSENS; DERDE *et al*., 1994). Em outro estudo, realizado na Polônia, observou-se que o conhecimento sobre os fatores de risco de infecção pelo *T. gondii* quase dobrou em quatro anos de educação em saúde. (PAWLOWSKI *et al*., 2001).

Outro fator que deve ser considerado é a eficácia dos diversos meios de informação como a mídia impressa, revistas femininas e os meios de comunicação em massa. Vários autores apontam que as orientações feitas **pessoalmente** pelos profissionais de saúde são mais eficazes e que as orientações impressas são insuficientes para a mudança dos comportamentos de risco para a toxoplasmose (CONYN-VAN; SPAEDONCK; VAN KNAPEN, 1992; JONES *et al*., 2003; PAWLOWSKI *et al*., 2001), o que demonstra a importância da capacitação desses profissionais de modo que possam orientar, **corretamente**, as gestantes sobre as formas de prevenção.

Kravetz e Federman (2005) avaliaram o conhecimento de médicos obstetras e clínicos gerais sobre os fatores de risco da toxoplasmose nos EUA e demonstraram que os obstetras têm mais conhecimento sobre dois fatores importantes (consumo de carne mal cozida e jardinagem sem luvas), mas ambos os grupos advertem inapropriadamente para se evitar o contato com todos os gatos. Os autores concluíram que é necessária a educação sobre os fatores de risco de transmissão da toxoplasmose destes profissionais para que possam orientar a população e assim diminuir a taxa de toxoplasmose congênita.

Os programas de prevenção primária devem ser baseados nas características epidemiológicas e culturais de cada região. Assim, é de fundamental importância determinar, para cada população, os principais fatores de risco, o grau de instrução e as estratégias de promoção à saúde que devem ser baseadas no conhecimento dos fatores que afetam o comportamento das gestantes. (JONES *et al*., 2001; JONES *et al*., 2003).

Os países que possuem um programa de prevenção da toxoplasmose congênita apresentam uma baixa prevalência da doença, confirmando a importância da prevenção da infecção em gestantes. (LOGAR *et al*., 2002).

Rotina para toxoplasmose adquirida na gestação

Triagem Sorológica

Realizar exame sorológico na primeira consulta de pré-natal para pesquisa de anticorpos IgG (por métodos de IFI, ELISA, quimioluminescência, MEIA ou ELFA) e anticorpos IgM (por métodos de ELISA-captura de IgM, quimioluminescência, MEIA ou ELFA). Todas as gestantes devem participar dessa triagem sorológica, tendo em vista que o diagnóstico da toxoplasmose adquirida na gestação é eminentemente laboratorial.

A gestante que apresentar sororreatividade para toxoplasmose antes da gravidez indica infecção antiga, assim, para estas gestantes não há necessidade de realizar nova sorologia já que o risco de reinfecção é baixo. (DESMONTS; COUVREUR, 1974).

De acordo com os resultados encontrados na triagem sorológica realizada durante a primeira consulta pré-natal, são identificados quatro tipos de gestantes, descritos no item a seguir.

Classificação dos casos de acordo com a sorologia - Algoritmos 1 e 2

A) Gestante com infecção antiga, exposição anterior ao parasita (provavelmente imune).

- IgG reagente e IgM não reagente.

B) Gestante com possível infecção recente.

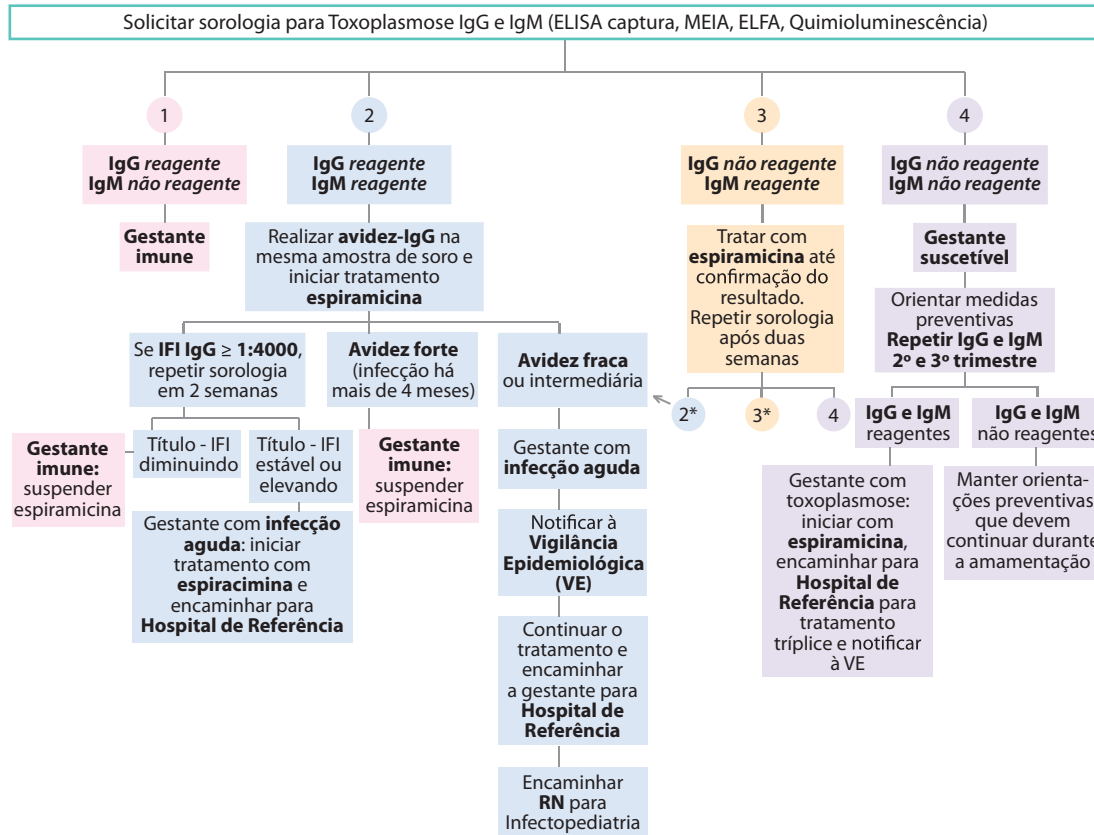
- IgG reagente e IgM reagente.
- Nesses casos, o laboratório deve realizar o teste de avidez de anticorpo IgG e/ou pesquisa de IgA, na mesma amostra de soro.
- A interpretação dependerá da idade gestacional no momento da coleta da amostra.

C) Gestante possivelmente na fase inicial da infecção.

- IgG não reagente e IgM reagente.
- Deve ser confirmado com nova sorologia, em amostra coletada após 15 dias, para descartar resultado falso-positivo no teste de IgM.

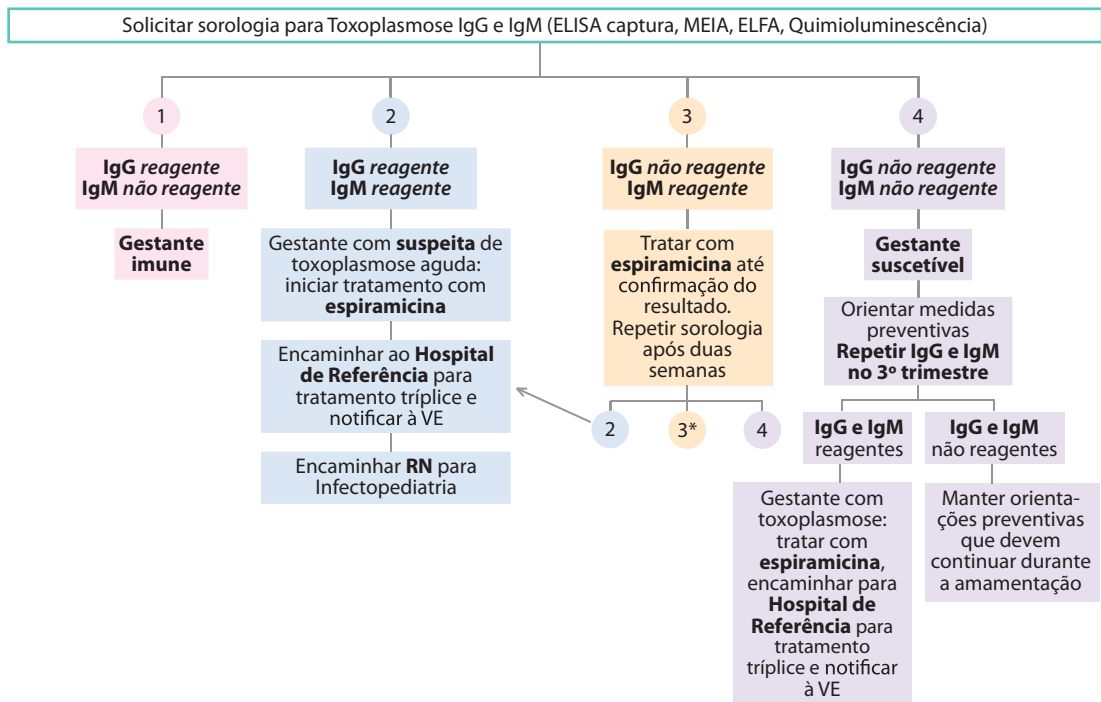
D) Gestante suscetível ou de risco (não foi exposta ao *T. gondii*).

- IgG não reagente e IgM não reagente.

Algoritmo 1 | Interpretação de resultados e condutas para gestantes com até **16 semanas de gestação**

1 Se a gestante apresentar sintomatologia sugestiva ou ultrassonagrafia fetal com alteração: **repetir sorologia.**

2* Não há necessidade de fazer avidez-IgG, pois a soroconversão da IgG já confirma **infecção recente.**

3* Se mantiver resultado de IgG não reagente indica que IgM era falso reagente: considerar **gestante suscetível.**

Algoritmo 2 | Interpretação de resultados e condutas para gestantes a partir das **16 semanas de gestação**

1 Se a gestante apresentar sintomatologia sugestiva ou ultrassonagrafia fetal com alteração: **repetir sorologia.**

3* Se mantiver resultado de IgG não reagente indica que IgM era falso reagente: considerar **gestante suscetível.**

Protocolos terapêuticos para a toxoplasmose materna

Deve-se levar em consideração a idade gestacional e se a paciente está em investigação ou com infecção confirmada. (Quadros 6 e 7).

Recomenda-se o tratamento com o esquema tríplice para as gestantes com diagnóstico DEFINITIVO ou PROVÁVEL e tratamento com espiramicina para aquelas com diagnóstico POSSÍVEL, conforme a classificação de Lebech *et al*. (1996). (Quadro 4 na página 19).

Pacientes	Tratamento
Em investigação	**Espiramicina** (Rovamicina® comprimidos de 500 mg) Dose: dois comprimidos de 8/8 horas – por via oral (em jejum).

Quadro 6 - Esquema terapêutico para toxoplasmose adquirida na gestação para pacientes em investigação da infecção aguda, independentemente da idade gestacional. (REMINGTON *et al*., 2006).

Período gestacional	Tratamento
Primeiro trimestre até a 18º semana	**Espiramicina** (Rovamicina® comprimidos de 500 mg) Dose: dois comprimidos de 8/8 horas – por via oral (em jejum).
Após a 18º semana (até o parto): esquema tríplice	**Pirimetamina** (Daraprin® comprimidos de 25 mg) Dose de ataque: dois comprimidos, de 12/12 horas , por dois dias – por via oral. Dose de manutenção: dois comprimidos, em dose única diária – por via oral.
	Sulfadiazina (Sulfadiazina® comprimidos de 500 mg) Dose: dois comprimidos de 6/6 horas – por via oral.
	Ácido Folínico (Leucovorin® ou manipulado) Dose: um comprimido ao dia – por via oral.

Quadro 7 - Esquema terapêutico para toxoplasmose adquirida na gestação para pacientes com infecção aguda. (REMINGTON *et al*., 2006).

Cuidados com o esquema tríplice:

- A pirimetamina é teratogênica e não pode ser usada durante o primeiro trimestre da gestação.
- O acido folínico é associado ao uso da pirimetamina, por ser esta um antagonista do ácido fólico. Deve ser administrado até uma semana após o uso da pirimetamina.
- Fazer controle hematológico mensal (hemograma e plaquetas), durante o uso da sulfadiazina e da pirimetamina, para diagnosticar alterações como anemia, plaquetopenia, leucopenia ou pancitopenia. Na presença dessas alterações, deve-se suspender por um mês o uso dos antimicrobianos e substituir por espiramicina, mantendo o ácido folínico.
- Na impossibilidade de uso de sulfadiazina e pirimetamina, deve-se fazer uso contínuo de espiramicina.

- Em casos de intolerância ao tratamento, encaminhar a gestante à avaliação com médico infectologista para tratamento alternativo.

Condutas

Gestantes com infecção antiga

A) Avaliar a resposta imunológica. Investigar a presença de doenças ou tratamentos que acarretem imunodeficiência. Neste caso, fazem parte do grupo de risco as pacientes infectadas pelo HIV e gestantes que fazem uso de medicamentos imunossupressores (quimioterápicos e corticoides), ou portadoras de qualquer doença imunossupressora ou que utilizem outro medicamento que cause imunossupressão.

B) Se a criança nascer com sinais e sintomas sugestivos de toxoplasmose congênita, esta não deve ser descartada devido à possibilidade de reinfecção ou reagudização.

Gestantes suscetíveis

A) Instituir medidas de orientação para a prevenção primária da toxoplasmose por escrito e verbalmente (relembrar em todas as consultas).

B) Repetir sorologia no segundo e no terceiro trimestre para detectar a soroconversão.

Obs: Mulheres não devem engravidar até seis meses após soroconversão devido à possibilidade de parasitemia durante o período de, aproximadamente, três meses.

Gestantes com infecção aguda

A) Notificação obrigatória.

B) Instituir tratamento (Quadros 6 e 7):

- Primeiro trimestre até a 18ª semana de gestação: espiramicina.
- Segundo e terceiro trimestre a partir da 18ª semana de gestação: esquema tríplice (sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico).

C) Acompanhamento ultrassonográfico mensal.

D) Avaliação oftalmológica.

E) Anotar no cartão da gestante todos os resultados de exames laboratoriais, técnicas empregadas e valores de referência, medicamentos e esquema terapêutico utilizado, data e idade gestacional dos resultados de sorologias e do início do tratamento.

F) Se possível, encaminhar a gestante para realização de amniocentese para a detecção do DNA do parasita no líquido amniótico por PCR.

G) Realizar avaliação clínica e sorológica de todos os recém-nascidos de mães com toxoplasmose ativa ou suspeita.

Esses casos devem ser notificados para a Vigilância Epidemiológica local, onde será preenchida a ficha de investigação epidemiológica para toxoplasmose. Deve ser iniciado o tratamento e investigação da criança, conforme a rotina a seguir.

Rotina para a toxoplasmose na criança

Avaliação sorológica

Realizar exame sorológico em todos os recém-nascidos de mães com toxoplasmose suspeita ou confirmada. Esse exame sorológico é imprescindível, tendo em vista que a maioria dos casos de toxoplasmose congênita é assintomática.

Classificação dos casos de acordo com a sorologia (algoritmo 3), segundo Lebech *et al*. (1996).

A) Caso suspeito.

- criança sintomática ou não cuja mãe apresentou toxoplasmose no curso da gestação;
- criança que nasce com sinais e sintomas da doença: icterícia, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, hidrocefalia, anemia, convulsões, baixo peso, prematuridade, retinocoroidite, calcificações cerebrais, nistagmo, estrabismo, microcefalia, iridociclite, alterações do líquor cefalorraquidiano, criança com anticorpos IgG reagente.

B) Caso confirmado: criança sintomática ou não que apresente pelo menos uma das situações abaixo:

- IgM ou IgA reagente após uma semana de vida;
- níveis séricos de IgG persistentemente elevados ou em ascensão;
- criança onde se confirmou a presença de *T. gondii* em tecido placentário ou fetal em cultivo de tecido ou bioensaio;
- criança cuja mãe apresentou PCR positiva no líquido amniótico.

C) Caso em investigação

- criança com níveis séricos de IgG em declínio e IgM não reagente após o sétimo dia de vida.

D) Caso Descartado

- criança com duas amostras de IgG não reagentes, com intervalo mínimo de três semanas e IgM não reagente.

1 O seguimento sorológico definirá se há apenas transferência passiva de IgG maternos ou infecção.

Protocolo terapêutico para a toxoplasmose congênita

O tratamento da toxoplasmose congênita está dividido em quatro protocolos (Quadros 8, 9, 10 e 11):

Período	Tratamento
Nos primeiros meses (até definição do diagnóstico)	**Pirimetamina** (Daraprin®). Dose de ataque: 2 mg/Kg/dia, de 12/12 horas, por dois dias – por via oral. Dose de manutenção: 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg), uma vez ao dia – por via oral.
	Sulfadiazina (Sulfadiazina®). Dose: 100 mg/Kg/dia, de 12/12 horas – por via oral.
	Ácido folínico (Leucovorin® ou manipulado). Dose: 10 – 15 mg, a cada três dias – por via oral.

Em caso de toxicidade, ver o esquema terapêutico para criança no quadro 10.

Quadro 8 - Protocolo terapêutico de criança assintomática de mãe com infecção aguda confirmada ou suspeita na gravidez. (REMINGTON *et al*., 2006).

Observações:

- Investigar o caso e reavaliar a necessidade de continuar o tratamento.
- As medicações podem ser manipuladas em solução com cuidados de formulação e validade máxima de sete dias, nas concentrações: sulfadiazina = 100 mg/ml, pirimetamina = 2 mg/ml, ácido folínico = 10 mg/ml.
- Recém-nascido pré-termo assintomático com dúvida no diagnóstico materno, deve iniciar tratamento com espiramicina (dose: 100mg/Kg/dia de 12 em 12 horas).

Período	Tratamento
Até dois meses de idade	**Pirimetamina** (Daraprin®). Dose de ataque: 2 mg/Kg/dia, de 12/12 horas, por dois dias – por via oral. Dose de manutenção: 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg), uma vez ao dia - por via oral.
	Sulfadiazina (Sulfadiazina®). Dose: 100 mg/Kg/dia, 12/12 horas - por via oral .
	Ácido folínico (Leucovorin® cápsulas de 15 mg ou manipulado). Dose:10 – 15 mg a cada três dias - por via oral.
Nos 10 meses seguintes até completar 1 ano	**Pirimetamina** (Daraprin®). Dose: 1 mg/Kg/dia (máximo de 25 mg). Nas segundas, quartas e sextas feiras, sempre em uma dose ao dia, por via oral.
	Sulfadiazina (Sulfadiazina®). Dose: 100 mg/Kg/dia, de 12/12 horas - por via oral.
	Ácido folínico (Leucovorin® 15 mg ou manipulado). Dose: 10 a 15 mg, a cada três dias - por via oral.

- Em casos graves pode-se estender o tratamento diário com pirimetamina em até seis meses, com posterior administração em dias alternados, até completar um ano de tratamento.
- Em caso de toxicidade, ver esquema terapêutico para criança no quadro 10.

Quadro 9 - Protocolo terapêutico de criança com toxoplasmose congênita confirmada. (REMINGTON *et al*., 2006).

Período	**Tratamento**
Espiramicina até normalização laboratorial. (Hemoglobina > 8g/dL; Neutrófilos > 500/mm^3; Plaquetas > 50.000 mm^3). (Suspender pirimetamina e sulfadiazina)	**Espiramicina** (Rovamicina®). Dose: 100mg/Kg/dia, de 12/12 horas – por via oral.
	Aumentar a dose do ácido folínico para 15 a 30 mg/dia.

Quadro 10 - Protocolo terapêutico para a criança com toxicidade medular grave. (REMINGTON *et al*., 2006).

Observações:

- Considerar alternância de espiramicina (três semanas) com sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico (quatro semanas), caso haja recorrência de toxicidade medular.
- Considerando que a espiramicina pode causar alargamento de QT, realizar Eletrocardiograma (ECG) no primeiro dia de uso da espiramicina e depois, de 15 em 15 dias, até 45 dias de vida. Caso seja necessário manter mais tempo de uso da espiramicina, realizar ECG mensal se não houver alterações ou queixa clínica.

Período	**Tratamento**
Acrescentar ao esquema tríplice até a regressão do processo inflamatório com posterior redução gradual da dose até sua suspensão.	**Prednisona** (Meticorten®). Dose: 1,0 mg/Kg/dia, de 12/12 horas – por via oral (associado ao esquema tríplice).

Quadro 11 - Protocolo terapêutico para a criança com retinocoroidite ativa e/ou proteína no líquido cefalorraquidiano ≥ 1 g/dL. (REMINGTON *et al*., 2006).

Controle dos efeitos adversos

A sulfadiazina e a pirimetamina, sinergicamente, inibem as etapas sequenciais da biossíntese do equivalente do ácido folínico exigido pelo *T. gondii*. São drogas antagonistas do ácido fólico e a utilização diária delas implica distúrbios hematológicos. Por isso, é indispensável que o tratamento seja acompanhado de realização periódica de hemograma completo e contagem de plaquetas. Além desse acompanhamento, deve ser administrado ácido folínico, concomitantemente, como medida preventiva destes distúrbios, uma vez que os mamíferos conseguem utilizar o ácido folínico, mas o *T. gondii* não (ver protocolos terapêuticos).

Durante o acompanhamento hematológico, se o paciente apresentar neutropenia, plaquetopenia, leucopenia ou pancitopenia, o tratamento com pirimetamina e sulfadiazina deve ser suspenso até a normalização dos exames laboratoriais. Durante este período, o tratamento deve ser com o uso de espiramicina. Na eventualidade do uso deste antibiótico macrolídeo, o bebê deve ser submetido a um ECG, para verificar se não é portador de aumento do intervalo QT, situação em que pode ocorrer arritmia cardíaca com o uso desta classe de antibióticos.

Avaliação da toxicidade

Pirimetamina: realizar contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas uma vez por semana nas primeiras duas semanas de tratamento com pirimetamina. Se a contagem for estável nas primeiras semanas, espaçar o controle hematológico para duas vezes por mês. Quando o uso de pirimetamina for em dias alternados, realizar os exames uma vez por mês, a não ser que ocorra alteração nos resultados dos exames realizados.

Se ocorrer infecção viral intercorrente, principalmente febril, o controle deve ser mais frequente, pois as infecções virais tendem a provocar diminuição no número de neutrófilos (neutropenia).

A conduta varia de acordo com a contagem de neutrófilos:

- Se maior que 1000/mm^3: manter tratamento com o esquema tríplice.

- Entre 500 a 900/mm^3: aumentar ácido folínico para 15 a 30 mg/dia.
- Se menor que 500/mm^3: suspender pirimetamina e sulfadiazina, iniciar espiramicina e aumentar ácido folínico para 15 a 30 mg ao dia.

Reiniciar esquema tríplice quando a contagem estiver maior que 1000/mm^3.

Reações adversas:

- Pirimetamina: depressão da medula óssea (efeito gradual, reversível e dose dependente), discrasias sanguíneas, deficiência do ácido fólico, anemia megaloblástica e, raramente, exantema, vômitos, convulsões, choque e eosinofilia pulmonar.
- Sulfadiazina: cristalúria, anemia hemolítica, agranulocitose e plaquetopenia (reversíveis na maioria dos casos) e reações de hipersensibilidade.
- Espiramicina: distúrbios gastrintestinais, como diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal e reações alérgicas.

Condutas

Maternidade

A) Avaliação clínica (médico infectopediatra), oftalmológica e neurológica (se apresentar alterações neurológicas).

- Teste do potencial evocado (realizado preferencialmente no primeiro mês de vida)

B) Avaliação laboratorial:

- Hemograma, plaquetas, bilirrubina total e frações, aminotransferases (AST, ALT) e avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR);
- ultrassonografia ou tomografia computadorizada de crânio; na impossibilidade de realização desses exames fazer Raio X de crânio;
- sorologia: pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii* IgG e IgM;
- iniciar tratamento empírico - até confirmação do diagnóstico.

Ambulatorial

A) Retorno em uma semana com os resultados dos exames hemograma e plaquetas:

- manter tratamento empírico.

B) Retorno em duas semanas:

- solicitar: hemograma, plaquetas, AST, ALT, sorologia anti-*T. gondii* (IgG IgM);
- manter tratamento empírico.

C) Retorno após 30 dias de vida:

- manter o tratamento;
- solicitar hemograma e plaquetas com 45 dias e depois mensalmente;
- solicitar AST e ALT conforme a evolução;
- solicitar LCR de controle se o inicial estiver alterado;
- solicitar sorologia anti-*T. gondii* IgG e IgM, para os casos inconclusivos e, se necessário, repetir novamente com três semanas de intervalo. Para os casos confirmados, repetir a sorologia com um ano de tratamento e com 15 meses de vida;
- crianças em que é excluído o diagnóstico e suspenso o tratamento devem realizar sorologia para toxoplasmose de dois em dois meses até a negativação da IgG;
- criança com dilatação de sistema ventricular no exame inicial: encaminhar para avaliação neuropediátrica que definirá a periodicidade dos exames de ultrassonografia e tomografia computadorizada de crânio;
- avaliação audiométrica, se o teste do potencial evocado for alterado ou indisponível na maternidade.

D) Retornos até um ano de idade:

- retorno mensal até completar um ano de tratamento;
- acompanhamento do perímetro cefálico;
- avaliação neuropediátrica;

- avaliação oftalmológica mensal até a exclusão de infecção congênita;
- avaliação audiométrica.

E) Retorno anual para avaliação clínica até os cinco anos idade:

- seguimento concomitante com as demais especialidades médicas.

F) Acompanhamento oftalmológico em crianças com toxoplasmose congênita confirmada:

- avaliação trimestral até 18 meses de idade;
- semestral até os cinco anos de idade;
- anual até a adolescência.

G) Anotar no cartão da criança todos os resultados de exames laboratoriais, com a data, os métodos utilizados e seus respectivos valores de referência, o início do tratamento, medicamentos e o esquema terapêutico utilizado.

Os casos suspeitos, confirmados e em investigação devem ser notificados à Vigilância Epidemiológica local, onde será preenchida a ficha de investigação epidemiológica para toxoplasmose.

A inclusão da toxoplasmose no Programa de Triagem Neonatal, complementar à triagem materna, foi sugerida por vários especialistas como forma de corrigir possíveis falhas no diagnóstico materno. A triagem neonatal poderia diagnosticar os casos de toxoplasmose congênita em crianças de mães que não realizam o pré-natal regularmente, bem como os casos em que a gestante adquire infecção após a realização da última sorologia, fase em que a taxa de transmissão fetal é maior. (LAGO *et al*., NETO *et al*., 2004).

Vigilância epidemiológica

Em 31 de agosto de 2010, o Ministério da Saúde aprovou a Portaria no. 2472, Art. 6º, na qual inclui a toxoplasmose aguda gestacional e congênita na Lista de Notificação Compulsória em Unidades Sentinelas (LNCS). "Parágrafo único. As doenças e eventos constantes no Anexo III desta Portaria devem ser registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), obedecendo às normas e rotinas estabelecidas para o Sistema". (BRASIL, 2010).

O município deve notificar os casos de toxoplasmose adquirida na gestação e congênita.

O instrumento de notificação será a "Ficha Individual de Notificação", definida pelo SINAN, preenchida pelo profissional da unidade básica de saúde local e notificada à Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde.

Compete à Vigilância Epidemiológica e à Vigilância Sanitária a investigação dos casos notificados, com a avaliação técnica pelo médico responsável pelo setor e apoio do laboratório de referência da Secretaria Municipal de Saúde. É imprescindível que esta ação seja compartilhada com a Vigilância Sanitária em função das necessárias ações de saúde ambiental (análise de água, alimentos, fiscalização de ambientes de manipulação de alimentos etc.).

Os casos confirmados de infecção ativa deverão ser tratados de acordo com os critérios técnicos já estabelecidos.

Criança com suspeita de infecção congênita deve ser encaminhada ao Ambulatório de Referência de Infectopediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina para confirmação laboratorial e/ou tratamento. As gestantes deverão ser encaminhadas ao Ambulatório de Patologias Obstétricas do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina.

Bibliografia

ABBOUD, P. *et al.* Screening for congenital toxoplasmosis: pregnancy outcome after prenatal diagnosis in 211 cases. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, v. 26, n. 1, p. 40-46. 1997.

AMATO NETO, V.; MARCHI, C. R. Toxoplasmose. *In*: CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 159-178. 2002.

ANCELLE, T. *et al.* La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 1996. v.51.

ANTONIOU, M. *et al.* Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004. v. 117, p. 138–143.

ASPOCK, H. Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria. *Archives de Pédiatrie***,** v.10, Suppl. 1, p. 16-17, 2003.

AVELINO, M. M. *et al.* 2002 Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology***.** 2003**.** v. 108, p. 19–24.

BARBOSA, I. R.; HOLANDA, C. M. C. X.; ANDRADE-NETO, V. F. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregants females in Natal, northeastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 4, p. 377-382, 2009.

BARINI, R. *et al.* Toxoplasmose: um diagnóstico difícil com testes sorológicos automatizados. *In*: *Annual Meeting Fetal Medicine and Surgery Society.* Nantucker. MA, USA, v. 19, 2000.

BASTIEN, P. Diagnosis. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, n. 1, p. 205-215. 2002.

BEAMAN, M.H. *et al. Toxoplasma gondii*. *In*: Mandell, G. L.; Douglas, R. G.; Bennett, J. E. *Principles and practices of infectious diseases*. 4.ed. New York: Churchill Livingstone. p. 2455-2475. 1995.

BEVERLEY, J. K. A. A new look at infectious diseases. Toxoplasmosis. *Britich Medical Journal*, v. 2, n. 5864, p. 475-478. 1973.

BESSIÈRES, M. H. *et al*. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 94, p. 37–45. 2001.

______. *et al*. Apport dês techniques de biologie moléculaire dans lê diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. *Immuno analyse & Biologie spécialisée*, v. 17, p. 358-362. 2002.

______. *et al.* Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires*, n. 383, p. 43-49. 2006.

BINQUET, C. *et al*. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiology and Infection*, v. 131, n. 3, p. 1157-1168. 2003.

BONAMETTI, A. M. *et al.* Probable transmission of acute toxoplasmosis through breast feeding. *Journal of Tropical Pediatric*, v. 43, n. 2, p. 116. 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Inclui a toxoplasmose aguda gestacional e congênita na lista de notificação compulsória em unidades sentinelas. Portaria n. 2472, de 31 de agosto de 2010. Disponível em: <http://www.portal.rn.gov.br/content/aplicacao/sesap_cerest/legislacao/gerados/portaria%20no%202472.pdf>. Acesso em: 19 out. 2010.

CAMARGO, M. E. Toxoplasmose. *In*: FERREIRA, A. W; ÁVILA, S. L. M. *Diagnóstico Laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes*, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2.ed. p. 278-288. 2001.

CASTRO, F.C. *et al.* Comparação dos métodos para Diagnóstico da Toxoplasmose Congênita. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 23, n. 5, p. 277-282. 2001.

CARELLOS, E. V. M.; ANDRADE, G. M. Q.; AGUIAR, R. A. L. P. Evaluation of prenatal screening for toxoplasmosis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil: a cross-sectional study of postpartum women in two maternity hospitals. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 24, p. 391-401, 2008.

CONYN-VAN SPAEDONCK, M. A.; VAN KNAPEN, F. Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 84, p. 51-58. 1992.

COOK, A. J. C. *et al*. Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *British Medical Journal*, v. 321, p. 142-147. 2000.

COUTO, J. C. F.; MELO, R. N.; RODRIGUES, M. V.; LEITE, J. M. Diagnóstico pré-natal e tratamento da toxoplasmose na gestação. *Femina*, v. 31, n. 1, p. 85-90. 2003.

CURITIBA. Secretaria Municipal de Saúde. *Programa Mãe Curitibana*. Curitiba, 2004.

DAFFOS, F. *et al.* Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 318, p. 271-275. 1988.

DETANICO, L.; BASSO, R. M. C. Toxoplasmose: perfil sorológico de mulheres em idade fértil e gestantes. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, p. 15-18. 2006.

DESMONTS, G; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England Journal of Medicine*, v. 290, n. 20, p. 1110-1116. 1974.

DORANGEON, P. *et al.* Passage transplacentaire de l'association pyriméthamine-sulfadoxine lors du traitement antenatal de la toxoplasmose congénitale. *La Presse Medicale*, v. 19, n. 44, p. 2036. 1990.

DUBEY, J. P.; FRENKEL, J. K.; Cyst-induced toxoplasmosis in cats. *Journal of Protozoology*, v.19, n. 1, p. 155-177. 1972.

______. *Toxoplasma*, *Hammondia*, *Besnoitia*, *Sarcocystis* and others tissue cyst-forming coccidia of man and animals. *In*: KREIER, J.P. *Parasitic Protozoa*. New York; Academic Press. v. 3, p. 101. 1977.

DUBEY, J. P. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *Journal of Parasitology,* v. 81, p. 410–415, 1995.

DUNN, D. *et al.* Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet*, v. 353, n. 9167, p. 1829-1833. 1999.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. *et al.* Toxoplasmose aguda: estudo da freqüência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em Estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 27, p. 442-449. 2005.

FILISETTI, D. *et al*. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: Comparison of targets for detection of *Toxoplasma gondii* by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 10, p. 4826-4828. 2003.

FOULON, W.; NAESSENS, A.; DERDE, M. P.; Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, v. 11, p. 57-62. 1994.

______. *et al*. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy. A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 180, n. 2, p. 410-415. 1999.

FRENKEL, J. K. Toxoplasmosis. Mechanisms of infection, laboratory diagnosis and management. *Current Topics in Pathology*, v. 54, p. 28–75. 1971.

______; NELSON, B.; ARIAS-STELLA, J. Immunosupressions and toxoplásmico encephalitis: clinical and experimental aspects. *Human Pathology*, v. 6, p. 99–111. 1975.

______. Toxoplasmose. *In*: VERONESI, R. Focaccia eds. *Tratado de Infectologia*, São Paulo: Guanabara Koogan, p. 1310-1324. 2002.

GALANAKIS, E. *et al.* Outcome of toxoplasmosis acquired during pregnancy following treatment in both pregnancy and early infancy. *Fetal Diagnosis and Therapy*, v. 22, p. 444–448. 2007.

GALISTEU, K. J. *et al*. Prevalência e fatores de risco associados à toxoplasmose em grávidas e suas crianças no Noroeste Paulista, Brasil. *Revista Panamericana de Infectologia*, v. 9, p. 24-29, 2007.

GILBERT, R. *et al*. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiological and Infection*, v. 127, p. 113-120. 2001.

______; GRAS, L. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG - An International Journal of Obstetrics and Gynaecology,* v. 110, n. 2, p. 112-120. 2003.

______; *et al*. The European multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.2, e277. 2008.

GROVER, C. M. *et al*. Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 28, p. 2297-2301. 1990.

HILL, D.; DUBEY, J. P. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical Microbiology Infection*, v. 8, p. 634-640. 2002.

HOHLFELD, P. *et al*. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *Journal of Pediatric*, v.115, n. 5, p. 765-769. 1989.

______; *et al*. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *New England Journal of Medicine*, v. 331, n. 11, p. 695-699. 1994.

HUNG, C-C. et al. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene , v. 101, p. 134-139, 2007.

ISABEL, T. F.; COSTA, P. I.; SIMÕES, M. J. S. Toxoplasmose em gestantes de Araraquara/SP: análise da utilização do teste de avidez de IgG anti-Toxoplasma na rotina do pré-natal. *Scientia Médica*, v. 17, n. 2, p. 57-61, 2007.

JONES, J. L. *et al*. Congenital Toxoplasmosis: A Review. *Obstetrical and Gynecological Survey*, v. 56, n. 5, p. 296-305. 2001.

______. *et al*. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, v. 11, n. 3, p. 139-145. 2003.

______; LOPEZ, A.; WILSON, M. Congenital Toxoplasmosis. *American Family Physician*, v. 67, n. 10, p. 2131-2138. 2003.

KAISER, K. *et al*. Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods. *Clinica Chimica Acta*, v. 375, p. 99-103, 2007.

KOPPE, J. P.; LOEWER-SIEGER, D. H.; DE ROEVER-BONNET, H. results of 20-years follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*, v. 1, n. 1 (8475), p. 254-256. 1986.

KRAVETZ, J. D.; FEDERMAN, D. G. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine*, v. 118, p. 212-218. 2005.

LAGO, E. G. *et al*. Screening for *Toxoplasma gondii* antibodies in 2,513 consecutive parturient women and evaluation of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis. *Scientia Medica*, v. 19, n. 1, p. 27-34, 2009.

______; *et al*. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology,* v. 21, p. 525-531, 2007.

LEBECH, M. *et al*. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 15, n. 10, p. 799-805. 1996.

LESER, P. *Teste de Avidez de IgG para Toxoplasmose***.** Disponível em: <http:/www.fleury.com.br/htmls/mednews/0300/mdcontfcb0304.htm>. Acesso em: 30 abr. 2004.

LIESENFELD, O. *et al*. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* v. 184, p. 140-145, 2001.

LIU, Q. *et al*. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, p. 162-166, 2009.

LOGAR, J.; NOVAK-ANTOLIC, Z.; ZORE, A. Serological screening for toxoplasmosis in pregnancy in Slovenia. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 27, p. 163-164, 1995.

LOGAR, J. *et al*. Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of pregnant woman. *Scandinavian Journal of Infection Disease*, v. 34, p. 201-204. 2002.

LOPES, F. M. R. *et al*. Factors associated with the seropositivity for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. *Memórias do Instituto Osvaldo Cruz*, v. 104, n. 2, p. 378-382. 2009.

LUFT, B.J.; REMINGTON, J.S. Toxoplasmic encephalitis. *The Journal of Infectious Diseases***.** v. 157, p. 1-6. 1988.

MANDAI, O. N.; LOPES, F. M. R.; MITSUKA-BREGANÓ, R. Prevalência de anticorpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* em gestantes atendidas nas unidades básicas de saúde do município de Londrina - Paraná, no período de 2003 e 2004. *Revista Brasileira de Análises Clínicas,* v. 39, p. 247-249, 2007.

MAUBON, D. *et al*. Apport de la PCR quantitative dans le diagnostic de la toxoplasmose: la voie de la standardisation? Real-time PCR in the diagnosis of toxoplasmosis: the way to standardisation? *Pathologie Biologie*, v. 55, p. 304–311, 2007.

MARTÍN, F. C.; Toxoplasmosis congénita. Uma enfermedad com demasiados interrogantes. *Annales de Pediatrie*, v. 61, n. 2, p. 115-117. 2004.

MONTOYA, J. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *Journal of Infections Diseases***.** v. 185, n. 1, p. 73-82. 2002.

_______; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. *Lancet***,** v. 363, n. 9425, p. 1965-1976. 2004.

_______; ROSSO, F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clinics in Perinatology*, v. 32, n. 3, p. 705-726. 2005.

MOZZATTO, L.; PROCIANOY, R. S. Incidence of congenital Toxoplasmosis in Southern Brazil: a prospective study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 45, p. 147-151. 2003.

NASCIMENTO, I. *et al*. Estudo da prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em mulheres grávidas no Estado da Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológica***s**, v. 1, p. 12-15, 2002.

NASH, J. Q. *et al*. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiological Infection***,** v. 133, p. 475–483. 2005.

NETO, E. C. *et al*. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in 3-year prospective neonatal screening study. *International Journal of Epidemiology***,** v**.** 29, n. 5, p. 941-947. 2000.

______; RUBIN, R.; SCHULTE J.; GIUGLIANI, R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases,* v. 10, p. 1068-1073, 2004.

NÓBREGA, O. T.; KARNIKOWSKI, M. G. O. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 358-360, 2005.

PAUL, M.; PETERSEN, E.; SZCZAPA, J. Prevalence of congenital Toxoplasma gondii infection among newborns from the Poznán region on Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. Journal of Clinical Microbiology, v. 39, p. 1912-1916, 2001.

PAWLOWSKI, Z. S. *et al*. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, v. 16, n. 4, p. 493-502. 2001.

PHAN, L. *et al*. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *American Journal of Ophthalmology*, v. 146, n. 3. p. 375-384. 2008a.

PHAN, L. *et al*. Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *American Academy of Ophthalmology*, v. 115, n. 3. 2008b.

PINARD, J. A.; LESLIE, N. S.; IRVINE, P. J. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. *Journal of Midwifery & Woman's Health*, v. 48, n. 5, p. 308-316. 2003.

PORTO, A. M. F. *et al*. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes. *Revista da Associação Medica Brasileira*, v. 54, p. 242-248, 2008.

REICHE, E. M. V. *et al*. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, n. 6, p. 519-527. 2000.

REIS, M. M.; TESSARO, M. M.; D'AZEVEDO, P. A. Toxoplasma-IgM and IgG-Avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 48, p. 93-98. 2006.

REMINGTON, J. S.; THULLIEZ, P.; MONTOYA, J. G. Recent developments for diagnosis of toxoplamosis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 42, n. 3, p. 941-945. 2004.

REMINGTON JS, MCLEOD R, THULLIEZ P, DESMONTS G. Toxoplasmosis. In: REMINGTON JS, KLEIN JO, WILSON CB, BAKER CJ, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6.ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2006. p. 948-1091.

SANTANA, R. M.; ANDRADE, F. M.; MORON, A. F. Infecções TORCH e gravidez. *In*: Prado FC, Ramos J, Ribeiro do Valle J, editores. *Atualização Terapêutica*. 21.ed. São Paulo: Artes Médicas, p. 1111-1112. 2003.

SABIN, A. B. Toxoplasmosis: recently recognized disease. *Advances in Pediatrics*, v. 1, p. 1-54. 1942.

SEGUNDO, G. R. S. *et al*. Congenital toxoplasmosis in Uberlândia, MG, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 50, p. 50-53, 2004.
SILVEIRA, C. A. M. *Toxoplasmose*: Dúvidas e Controvérsias. Erechim: EdiFAPES, 151p. 2002.

SPALDING, S. M. *et al*. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 4, p. 483-491. 2003.

______. *et al*. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 173-177, 2005.

SPARKES, A. H. Toxoplasmosis en el gato y en el hombre. *In*: ______. *Anais do Congresso de la Asociación Mundial de Medicina Veterinaria de Pequeños Animales*, 1998, Buenos Aires. Associación Mundial de Medicina Veterinária de Pequeños Animales, p. 415-417. 1998.

SYROCOT. *et al*. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, v. 369, n. 9556, p. 115-22, 2007.

TENTER, A. M.; HECKEROTH, A. R.; WEISS, L. M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, v. 30, p. 1217-1258, 2000.

VARELLA, I. S. *et al*. Prevalência de soropositividade para a toxoplasmose em gestantes. *Jornal de Pediatria*, v. 79, p. 69-74, 2003.

VIDIGAL, P. V. T. *et al*. Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 1, p. 1-6. 2002.

WILSON, M.; McAULEY, J. M.; Toxoplasma. *In*: MURRAY, P.R. *Manual of Clinical Microbiology*. 7.ed. Washington: American Society for Microbiology, p. 1374-1382. 1999.

WILSON, C. B.; *et al*. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*, v. 66, p. 767-774. 1980.

Regina Mitsuka-Breganó é médica veterinária, doutora em Ciência Animal pela Universidade Estadual de Londrina, professora adjunta de Parasitologia do Departamento de Ciências Patológicas da Universidade Estadual de Londrina e consultora em toxoplasmose do Ministério da Saúde.

Fabiana Maria Ruiz Lopes-Mori é bióloga, doutora em Ciência Animal pela Universidade Estadual de Londrina e professora colaboradora de Parasitologia do Departamento de Ciências Patológicas da Universidade Estadual de Londrina.

Italmar Teodorico Navarro é médico veterinário, doutor em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses pela Universidade de São Paulo, professor associado de Zoonoses e Saúde Pública do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina e consultor em toxoplasmose do Ministério da Saúde.

Antonio Marcelo Barbante Casella é médico oftalmologista, doutor em Medicina Oftalmológica pela Universidade Federal de São Paulo e professor associado de Oftalmologia da Universidade Estadual de Londrina.

Edna Maria Vissoci Reiche é farmacêutica, doutora em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina, professora associada de Imunologia Clínica do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina e consultora em toxoplasmose do Ministério da Saúde.

Eleonor Gastal Lago é médica, doutora em Medicina Pediátrica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, professora adjunta da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sendo responsável pelo Ambulatório de Infecções Congênitas do Hospital São Lucas da PUCRS e consultora em toxoplasmose do Ministério da Saúde e da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul.

Helena Kaminami Morimoto é biomédica, mestre em Farmácia pela Universidade de São Paulo e professora assistente de Imunologia Clínica do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Londrina.

Inácio Teruo Inoue é médico ginecologista, mestre em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina, professor assistente de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual de Londrina, chefe do setor de Medicina Materno-Fetal, chefe da Maternidade de Alto-Risco do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (HURNP) e coordenador da Residência Médica de Obstetrícia e Ginecologia.

Jaqueline Dario Capobiango é médica infectopediatra, mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina, professora assistente de Infectologia Pediátrica do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina e consultora em toxoplasmose do Ministério da Saúde.

Marilda Kohatsu é médica sanitarista da Secretaria Municipal de Saúde de Londrina, especialista em Medicina de Família e Comunidade pela sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade e mestranda do curso de Pós-Graduação Profissional de Saúde Coletiva na área de Gestão de Serviços de Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Roberta Lemos Freire é médica veterinária, doutora em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses pela Universidade de São Paulo e professora adjunta de Epidemiologia e Saneamento Aplicados do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Estadual de Londrina.

Simone Garani Narciso é médica infectopediatra do Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Londrina, com residência em Pediatria e Infectopediatria pela Universidade Estadual de Londrina e especialização em Infecção Hospitalar pela Universidade Estadual de Londrina.

Título	*Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas*
Autores	Regina Mitsuka-Breganó Fabiana Maria Ruiz Lopes-Mori Italmar Teodorico Navarro
Produção Gráfica	Maria de Lourdes Monteiro
Capa	Lílian Lago
Projeto Gráfico	Lílian Lago
Editoração	Lílian Lago
Divulgação	Carlos Alberto Cury Harfuch
Revisão Técnica e Científica	Eleonor Gastal Lago
Preparação de Originais	Rafael Silva Rodrigues
Revisão Final	Martha Augusta C. e Castro Gonçalves
Normalização	Luiz Fernando de Oliveira
Formato	20 x 20 cm
Tipografias	Myriad Pro (miolo)
Papel	Supremo 250g/m^2 (capa) Couché Fosco 90g/m^2 (miolo)
Número de páginas	76
2ª reimpressão novembro/2011	1200
Impressão	Midiograf